

審議結果報告書

令和元年 11 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①ゾレア皮下注用75 mg、同皮下注用150 mg
②ゾレア皮下注75 mgシリンジ、同皮下注150 mgシリンジ
[一 般 名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] ①平成30年12月 6 日、②平成31年 4 月26日

[審 議 結 果]

令和元年 10 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年 10 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg
②ゾレア皮下注 75 mg シリンジ、同皮下注 150 mg シリンジ
- [一 般 名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①平成 30 年 12 月 6 日、②平成 31 年 4 月 26 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）129.6 又は 202.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤
②1 シリンジ中にオマリズマブ（遺伝子組換え）75.0 又は 150.0 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な重症又は最重症の季節性アレルギー性鼻炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、18 歳未満の患者での使用実態下における安全性等について、製造販売後の調査等で更に検討し、得られた情報を医療関係者及び患者に対して提供する必要があると考える。

[効能又は効果]

1. 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
2. 季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）
3. 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

1. 気管支喘息

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

2. 季節性アレルギー性鼻炎

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75～600 mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表（1回投与量）

4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20～25	>25～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100～200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
>200～300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300～400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400～500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500～600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600～700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700～800										
>800～900										
>900～1,000										
>1,000～1,100	4週間毎投与の表に該当しない場合には 2週間毎投与の表に従い投与すること									
>1,100～1,200										
>1,200～1,300										
>1,300～1,500										

2週間毎投与

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

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

3. 特発性の慢性蕁麻疹

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

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年9月4日

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

申請品目

- [販売名] ①ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg
②ゾレア皮下注 75 mg シリンジ、同皮下注 150 mg シリンジ
- [一般名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①平成 30 年 12 月 6 日、②平成 31 年 4 月 26 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）129.6 又は 202.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤
②1 シリンジ中にオマリズマブ（遺伝子組換え）75.0 又は 150.0 mg を含有する注射剤

- [申請時の効能・効果] 1. 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
2. 花粉症（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）
3. 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
(下線部追加)

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

投与量換算表 (1 回投与量)

4 週間毎投与

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

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

2 週間毎投与

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

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

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

3. 特発性の慢性蕁麻疹

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	20
10. その他	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg、同皮下注 75 mg シリンジ、同皮下注 150 mg シリンジ」の有効成分であるオマリズマブ（遺伝子組換え）は、米国 Genentech, Inc.により創製されたヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体である。本薬は、血中遊離 IgE の定常領域にある Cε3 部位に結合し、肥満細胞、好塩基球等の表面上の高親和性 IgE 受容体と IgE の結合を阻害することにより、肥満細胞、好塩基球等の活性化を調節し、アレルギー反応を抑制すると考えられている。本邦において、本剤は「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」（成人：2009 年 1 月凍結乾燥製剤、2019 年 3 月シリンジ製剤；小児：2013 年 8 月凍結乾燥製剤、2019 年 3 月シリンジ製剤）及び「特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）」（2017 年 3 月凍結乾燥製剤、2019 年 3 月シリンジ製剤）の効能・効果でそれぞれ承認されている。本剤は 2019 年 8 月現在、気管支喘息又は慢性蕁麻疹の効能・効果で欧米を含む 90 以上の国又は地域で承認されている。

花粉症は、植物花粉による季節性アレルギー性鼻炎（主な症状：発作性反復性のくしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び季節性アレルギー性結膜炎（主な症状：目のかゆみ、涙目）であり、IgE を介する I 型アレルギー性疾患である。本邦における花粉症の有病率は、2008 年に実施された全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象とした調査では 29.8%とされており、1998 年に同一方法で実施された調査結果（19.6%）に比べて増加傾向にあるとされている。有病率増加の主な要因は、スギ花粉症患者の増加と考えられており、要因として、スギ花粉飛散量の増加、発症の低年齢化、自然治癒率が低いこと等が挙げられている（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版（改訂第 8 版）、ライフ・サイエンス、2015）。

花粉症の治療は、抗原の除去と回避を基本とし、対症療法として薬物療法が行われる他、アレルギー免疫療法（減感作療法）や手術療法が行われることもある。薬物療法は重症度や病型を基に薬剤が選択され、第 2 世代抗ヒスタミン薬、鼻噴霧用ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂受容体拮抗薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬等が用いられるが（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版（改訂第 8 版）、ライフ・サイエンス、2015）、これらの既存治療によっても症状を十分にコントロールできない患者が一定数存在する（アレルギー・免疫 2012; 19: 113-24）。

花粉症は、花粉特異的 IgE が肥満細胞、好塩基球等の炎症細胞上の IgE 受容体に結合することで感作が成立し、花粉抗原と花粉特異的 IgE の抗原抗体反応が起こることで、ヒスタミンやロイコトリエン等のケミカルメディエーターが放出され症状を呈する疾患である。本薬は IgE に結合し、アレルギーカスケードの初期反応を阻害することで、花粉症に対する治療効果が期待できるとして開発が進められた。

本剤の花粉症に係る臨床開発は、海外において 1997 年 6 月より開始されたが、他効能の開発が優先されたため、現在は海外での開発は行われていない。本邦においては、2001 年 10 月より本剤の花粉症に係る臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、また、花粉症に対する本薬の作用を評価するための適切な動物モデルも存在しないことから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度¹⁾は ELISA (定量下限: 28 ng/mL、定量上限: 1 mg/mL)、血清中遊離 IgE 濃度は ELISA (定量下限: 2 ng/mL [0.83 IU/mL]、定量上限: 150 ng/mL [62 IU/mL])、血清中総 IgE 濃度はサンドイッチ免疫測定法 (定量下限: 4.84 ng/mL [2 IU/mL]、定量上限: 12.1 µg/mL [5,000 IU/mL])、血清中抗本薬抗体は ELISA によりそれぞれ測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、スギ花粉症患者を対象とした臨床試験 (F1301 試験 [CTD 5.3.5.1-1]) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 前スギ花粉シーズンに既存治療で鼻症状が効果不十分であったスギ花粉症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : F1301 試験 [2017 年 12 月~2018 年 10 月])

前スギ花粉シーズンに既存治療で鼻症状が効果不十分であった 12 歳以上のスギ花粉症患者を対象に、既承認の気管支喘息と同一の投与量換算表に基づき、本剤 75~600 mg を 2 又は 4 週間隔で皮下投与したとき、血清中本薬濃度、血清中遊離 IgE 濃度及び血清中総 IgE 濃度は表 1 のとおりであった。最終投与から 24 週間後において、抗本薬抗体の発現は認められなかった。

表 1 スギ花粉症患者に本剤を皮下投与したときの血清中本薬、遊離 IgE 及び総 IgE トラフ濃度

	ベースライン時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	最終投与 24 週間後
血清中本薬濃度 (µg/mL)	—	42.6 ± 34.8 (159)	54.1 ± 42.3 (158)	66.3 ± 49.0 (161)	0.9 ± 1.1 (160)
血清中遊離 IgE 濃度 (ng/mL)	NR	21.3 ± 9.8 (159)	20.8 ± 10.1 (157)	18.6 ± 11.9 (161)	NR
血清中総 IgE 濃度 (ng/mL)	524 ± 531 (161)	2,037 ± 1,621 (159)	2,163 ± 1,660 (158)	1,961 ± 1,479 (161)	702 ± 639 (160)

平均値±標準偏差 (例数)

NR : 定量上限を上回る測定例が 1/3 を超える場合には NR (not reportable) とされた。ベースライン時では 161 例中 109 例、最終投与 24 週間後では 160 例中 105 例が、定量上限を上回った。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、F1301 試験における用法・用量の設定について、以下のように説明している。

本薬の作用機序は、I 型アレルギー反応を惹起する血中遊離 IgE の抑制である。季節性又は通年性アレルギー性鼻炎及び気管支喘息はいずれも I 型アレルギー疾患であり、気管支喘息患者における用法・用量

¹⁾ 遊離本薬及び本薬-IgE 複合体の両者を含む。

設定時には、気管支喘息患者を対象とした臨床試験成績に加え、季節性又は通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験成績も含めた検討を実施したことも踏まえ²⁾、スギ花粉症患者を対象とした F1301 試験の用法・用量を気管支喘息と同一の用法・用量と設定することとした。なお、F1301 試験において、血清中遊離 IgE 濃度の平均値は、本剤投与 4、8 及び 12 週時点で、いずれも本薬の有効性を期待しうる血清中遊離 IgE 濃度の目標値である 25 ng/mL 以下であった（表 1）。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の主な資料として、表 2 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

相	試験名 (資料区分)	実施 地域	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な 評価項目
Ⅲ	F1301 (評価)	国内	前スギ花粉シーズンに既存治療で鼻症状が効果不十分であったスギ花粉症患者	①162 例 ②175 例	①投与量換算表に基づき、本剤 75～600 mg を 2 又は 4 週間隔で皮下投与 ②プラセボ	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 前スギ花粉シーズンに既存治療で鼻症状が効果不十分であったスギ花粉症患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.1-1 : F1301 試験 [2017 年 12 月～2018 年 10 月])

東京都、神奈川県、埼玉県及び千葉県に所在する医療機関を受診した前スギ花粉シーズンに既存治療で鼻症状が効果不十分であった 12 歳以上のスギ花粉症患者³⁾ (目標例数 346 例 [本剤群 173 例、プラセボ群 173 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、フェキソフェナジン塩酸塩⁴⁾併用下、ベースライン時の血清中総 IgE 濃度及び体重による投与量換算表⁵⁾に基づき、本剤 75～600 mg 又はプラセボを 2 又は 4 週間隔で 12 週間皮下投与⁶⁾することと設定され、2018 年 3 月 5 日～4 月 1 日⁷⁾の期間はフルチカゾンプロピオン酸エステル⁸⁾を症状によらず併用することと設定された。また、治験薬及び併用薬の使用によっても鼻閉スコアが 2 点以上の場合

²⁾ 母集団薬物動態/薬理効果解析の結果からも、投与前血清中 IgE 濃度及び体重が本薬の薬物動態/薬効薬理に対して影響を及ぼすが、人種、年齢及び疾患の違いは影響を及ぼさないことが示されている (平成 20 年 10 月 17 日付け「ゾレア皮下注用 150 mg 審査報告書」参照)。

³⁾ 主な選択基準：①2016 年及び 2017 年のスギ花粉シーズンに、鼻噴霧用ステロイド薬に加えて、第 2 世代抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂受容体拮抗薬のうち 1 剤以上の治療を受けたことが診療記録又はお薬手帳の記録により確認された、②2017 年のスギ花粉シーズンに、①に記載した治療によってもコントロール不十分な鼻症状が 1 週間以上持続したことが被験者に対する質問票により確認された (コントロール不十分な鼻症状：くしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち 1 つ以上の症状スコアが 3 点以上)、③関東地方におけるスギ花粉初観測日 (2018 年 1 月 2 日) から治験薬投与開始までの間に、鼻症状 (くしゃみ、鼻汁又は鼻閉) 又は眼症状 (眼のかゆみ又は涙目) を発現した日が 2 日以上、又は鼻症状及び眼症状を発現した日が 1 日以上認められた、④血清中スギ花粉特異的 IgE 濃度のスコア (CAP-RAST/FEIA、ImmunoCAP 又は MAST) が 3 点以上、をいずれも満たす 12 歳以上 75 歳未満のスギ花粉症患者。

⁴⁾ 1 回 60 mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。

⁵⁾ 既承認の気管支喘息と同一の投与量換算表が使用された。気管支喘息の用法・用量に年齢制限はなく、本剤は 6 歳以上の気管支喘息患者で当該投与量換算表を用いた臨床使用がなされている。

⁶⁾ 2017 年 12 月 7 日に発表された日本気象協会のスギ花粉飛散予測 (第 2 報) では、関東地方におけるスギ花粉飛散開始時期は 2018 年 2 月 15 日と予測されたことから、2018 年 1 月 19 日～2 月 10 日の期間に治験薬投与を開始することとされた。

⁷⁾ 2018 年 1 月 16 日に発表された日本気象協会のスギ花粉飛散予測 (第 3 報) では、東京におけるスギ花粉飛散のピークは 2018 年 3 月上旬～4 月上旬と予測されたことから、治験依頼者により使用開始日及び使用期間が決定された。

⁸⁾ 1 回各鼻腔に 1 噴霧 (15 歳以上 75 歳未満は 50 µg、12 歳以上 15 歳未満は 25 µg) を 1 日 2 回投与することとされた。

にトラマゾリン塩酸塩⁹⁾が、眼症状スコア（眼のかゆみ又は涙目）が2点以上の場合にレボカバステチン塩酸塩¹⁰⁾が、それぞれレスキュー薬として使用可能とされた。

無作為化された337例（本剤群162例、プラセボ群175例）のうち、治験薬を1回以上投与された336例（本剤群161例、プラセボ群175例）がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群2.5%（4/162例）、プラセボ群1.7%（3/175例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群1.2%〔2/162例〕）及び効果不十分（プラセボ群1.1%〔2/175例〕）であった。

有効性について、主要評価項目である症状ピーク期¹¹⁾におけるNSSは表3のとおりであった。主要評価項目における主要な解析対象集団は、FASのうち症状ピーク期のNSSの記録日数¹²⁾が50%以上であった集団とされ、当該集団におけるプラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表3 症状ピーク期NSS（FASのうち症状ピーク期NSS記録日数が50%以上の集団）

	本剤群	プラセボ群
NSS	3.65 ± 1.56 (158)	4.70 ± 2.18 (174)
プラセボ群との差 ^{a)}	-1.03	
[95% CI] ^{a)}	[-1.44, -0.62]	
p値 ^{a)b)}	p<0.001	

投与群：平均値±標準偏差（例数）、プラセボ群との差：最小二乗平均値

a) 投与群、年齢（12歳以上15歳未満、15歳以上75歳未満）、投与間隔（2週間隔投与、4週間隔投与）、通年性アレルギー性鼻炎の合併の有無及び治験薬投与開始時のスギ花粉症症状の有無を共変量とした分散分析モデル

b) 有意水準両側5%

有害事象は、本剤群27.3%（44/161例）、プラセボ群27.4%（48/175例）に認められ、主な有害事象は表4のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群0.6%（1/161例、精巣新生物）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤群1.2%（2/161例、精巣新生物及び急性副鼻腔炎/中耳炎）に認められた。副作用は、本剤群1.2%（2/161例）、プラセボ群1.7%（3/175例）に認められた。

⁹⁾ 1回2～3滴を1日最大4回まで点鼻することとされた。

¹⁰⁾ 1回1～2滴を1日最大4回まで点眼することとされた。

¹¹⁾ ①フルチカゾンプロピオン酸エステル併用期間の70%以上を含む、②症状ピーク期の70%以上がフルチカゾンプロピオン酸エステル併用期間を含む、のいずれかを満たす、NSSの1日平均値の累計が最大となる3週間以上の最短期間と定義され、治験依頼者によるデータベース固定前の盲検下での検討により、2018年2月23日～3月24日の30日間とされた。

¹²⁾ 症状ピーク期におけるNSSの記録日数（平均値±標準偏差）は本剤群28.1±4.2日、プラセボ群28.2±2.5日であった。

表4 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (161例)	プラセボ群 (175例)
上咽頭炎	15 (9.3)	8 (4.6)
咽頭炎	7 (4.3)	5 (2.9)
インフルエンザ	4 (2.5)	8 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.9)	0
急性副鼻腔炎	2 (1.2)	3 (1.7)
頭痛	2 (1.2)	3 (1.7)
気管支炎	2 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0
口内炎	0	2 (1.1)
上気道感染	0	2 (1.1)
アレルギー性咽頭炎	0	2 (1.1)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の花粉症に対する有効性について、以下のように説明している。

前スギ花粉シーズンに既存治療で鼻症状が効果不十分であったスギ花粉症患者を対象とした F1301 試験において、主要評価項目である症状ピーク期における NSS は表3のとおりであり、フェキソフェナジン塩酸塩併用下でプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたことから、抗ヒスタミン薬による治療に対する本剤の上乗せ効果が示されたと考える。

主要評価項目における主要な解析対象集団は、FAS のうち症状ピーク期の NSS の記録日数が 50%以上であった集団であったが、補足的な解析として FAS における主要評価項目の NSS の結果を確認したところ、本剤群とプラセボ群の群間差 [95%CI] は -1.03 [-1.44, -0.62] であり、主要な解析対象集団と同様の傾向が認められた。また、症状ピーク期の評価には鼻噴霧用ステロイド薬を併用していない期間の結果も含まれていたことから、補足的解析として症状ピーク期のうち鼻噴霧用ステロイド薬が併用された期間（2018年3月5日～3月24日）における NSS の結果も確認した。その結果、FAS における本剤群とプラセボ群の群間差 [95%CI] は -0.86 [-1.30, -0.42] であり、鼻噴霧用ステロイド薬が併用された期間においても症状ピーク期と同様の傾向が認められた。

F1301 試験の主要評価項目である症状ピーク期における NSS 及び NSS の構成要素である各鼻症状スコア（表5）の本剤群とプラセボ群との群間差は臨床的に重要と判断される値¹³⁾より大きかったことから、本剤の鼻症状改善効果には臨床的に意味があると考ええる。

¹³⁾ Higaki らの報告では、JRQLQ No.1 のパートⅢ（総括的狀態）の face scale を 1 変動するスコアをアンカーとして MCID が検討され、5 段階で評価された 5 項目の症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみ、涙目）の MCID は 2009 年（大量飛散年）及び 2010 年（少量飛散年）で 1.426（1 項目あたり 0.285）及び 1.441（1 項目あたり 0.288）とされている（Allergol Int 2013; 62: 487-93）。申請者はこの報告に基づき症状スコア 1 項目あたりの MCID を 0.29 とし、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の 3 項目から構成される NSS の MCID は 0.87 である旨を説明している。

表5 症状ピーク期におけるその他の有効性評価項目
(F1301 試験、FAS のうち症状ピーク期 NSS 記録日数 50%以上の集団 [JRQLQ No.1 に係る評価項目を除く])

			本剤群	プラセボ群
鼻症状	NSS ※主要評価項目		3.66 ± 0.15 (158)	4.69 ± 0.14 (174)
	各鼻症状スコア	くしゃみ	1.15 ± 0.05 (158)	1.56 ± 0.05 (174)
		鼻汁	1.46 ± 0.06 (158)	1.79 ± 0.06 (174)
		鼻閉	1.05 ± 0.06 (158)	1.34 ± 0.06 (174)
	鼻噴霧用ステロイド薬併用期 ^{a)} における NSS		4.20 ± 0.15 (158)	5.55 ± 0.15 (174)
	各鼻症状スコア	くしゃみ	1.37 ± 0.06 (158)	1.87 ± 0.05 (174)
		鼻汁	1.63 ± 0.07 (158)	2.11 ± 0.07 (174)
		鼻閉	1.20 ± 0.06 (158)	1.57 ± 0.06 (174)
	鼻噴霧用ステロイド薬併用期 ^{b)} における NSS		3.40 ± 0.16 (158)	4.24 ± 0.16 (174)
	各鼻症状スコア	くしゃみ	1.05 ± 0.06 (158)	1.39 ± 0.05 (174)
		鼻汁	1.37 ± 0.07 (158)	1.63 ± 0.06 (174)
		鼻閉	0.98 ± 0.06 (158)	1.23 ± 0.06 (174)
	鼻症状レスキュー薬 ^{c)} の使用状況に応じて調整 ^{d)} した NSS		3.73 ± 0.16 (158)	4.80 ± 0.15 (174)
	すべての鼻症状スコアが 0 又は 1 であった日数 ^{e)}		14.2 ± 10.0 (158) 15.0 [5.0, 24.0]	10.9 ± 9.3 (174) 10.0 [1.0, 20.0]
完全にすべての鼻症状スコアが 0 又は 1 であった被験者 ^{f)} の割合		8.2 (13/158)	2.3 (4/174)	
鼻症状レスキュー薬不使用日数 ^{g)}		23.0 ± 8.4 (158) 27.0 [20.0, 29.0]	20.6 ± 9.2 (174) 23.5 [16.0, 28.0]	
鼻症状レスキュー薬の総使用回数		10.7 ± 19.9 (158) 1.0 [0.0, 13.0]	15.3 ± 21.7 (174) 6.0 [0.0, 23.0]	
すべての鼻症状スコアが 0 又は 1 かつ鼻症状レスキュー薬不使用であった日数 ^{e)g)}		13.6 ± 10.2 (158) 15.0 [3.0, 23.0]	10.6 ± 9.2 (174) 9.5 [1.0, 19.0]	
眼症状	Ocular Symptom Score		2.45 ± 0.12 (158)	3.32 ± 0.11 (174)
	各眼症状スコア	眼のかゆみ	1.47 ± 0.06 (158)	1.94 ± 0.06 (174)
		涙目	0.98 ± 0.06 (158)	1.38 ± 0.06 (174)
	眼症状レスキュー薬 ^{b)} の使用状況に応じて調整した Ocular Symptom Score		2.83 ± 0.14 (158)	3.81 ± 0.13 (174)
	すべての眼症状スコアが 0 又は 1 であった日数 ^{e)}		13.3 ± 9.8 (158) 12.0 [5.0, 21.0]	8.6 ± 8.5 (174) 6.0 [2.0, 12.0]
	眼症状レスキュー薬不使用日数 ^{g)}		15.4 ± 11.1 (158) 16.0 [4.0, 27.0]	12.9 ± 9.8 (174) 11.0 [4.0, 22.0]
眼症状レスキュー薬の総使用回数		25.8 ± 26.9 (158) 18.5 [1.0, 43.0]	33.6 ± 28.7 (174) 28.5 [8.0, 53.0]	
鼻眼症状	Nasal Ocular Symptom Score		6.11 ± 0.24 (158)	8.01 ± 0.23 (174)
	鼻症状及び眼症状レスキュー薬不使用日数 ^{g)}		14.0 ± 11.1 (158) 12.5 [2.0, 26.0]	11.4 ± 9.7 (174) 9.0 [3.0, 19.0]
QOL	評価来院時の JRQLQ No.1 スコア (いずれの項目も 0 [症状/影響なし] ~ 4 [非常に重い症状/とてもひどい影響あり] の 5 段階で評価)			
	[パート I] 鼻眼 6 症状		1.27 ± 0.06 (160)	1.76 ± 0.06 (175)
	[パート II] 症状による QOL への影響度 (17 項目)		0.70 ± 0.07 (160)	1.20 ± 0.06 (175)
	日常生活 (5 項目)		0.78 ± 0.07 (160)	1.31 ± 0.07 (175)
	戸外活動 (2 項目)		0.78 ± 0.08 (160)	1.43 ± 0.08 (175)
	社会生活 (3 項目)		0.54 ± 0.07 (160)	0.97 ± 0.06 (175)
	睡眠 (1 項目)		0.70 ± 0.08 (160)	1.09 ± 0.08 (175)
	身体 (2 項目)		0.77 ± 0.08 (160)	1.25 ± 0.08 (175)
	精神生活 (4 項目)		0.63 ± 0.07 (160)	1.14 ± 0.07 (175)
	[パート III] 総括的状态		1.6 ± 0.1 (160)	2.2 ± 0.1 (175)
日常生活の支障度スコア		1.09 ± 0.05 (158)	1.43 ± 0.05 (174)	

スコアは最小二乗平均値±標準誤差(例数)を、割合は%(例数)を、日数/回数は平均値±標準偏差(例数)【上段】及び中央値[第一四分位数, 第三四分位数]【下段】を示している。

- a) 症状ピーク期のうち鼻噴霧用ステロイド薬が併用されなかった期間：2018年2月23日～3月4日
- b) 症状ピーク期のうち鼻噴霧用ステロイド薬が併用された期間：2018年3月5日～24日
- c) トラマゾリン塩酸塩、d) Grouin らの報告 (Clin Exp Allergy 2011; 41: 1282-8) を参考に実施された。
- e) 症状スコアの記録がない日は達成日とされなかった。
- f) 症状ピーク期 (30 日間) に NSS が 26 日以上記録され、かつ記録のあるすべての日ですべての鼻症状スコアが 0 又は 1 であった被験者
- g) レスキュー薬使用の有無の記録がない日は達成日とされなかった。
- h) レボカバスチン塩酸塩

なお、F1301 試験におけるスギ花粉飛散期¹⁴⁾の NSS の 1 日平均値の推移は図 1 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で一貫して低い傾向が認められた。患者背景別の NSS の部分集団解析結果は表 6 のとおりであり、各部分集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。

また、眼症状、QOL 等を含むその他の有効性評価項目についても、プラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた (表 5)。

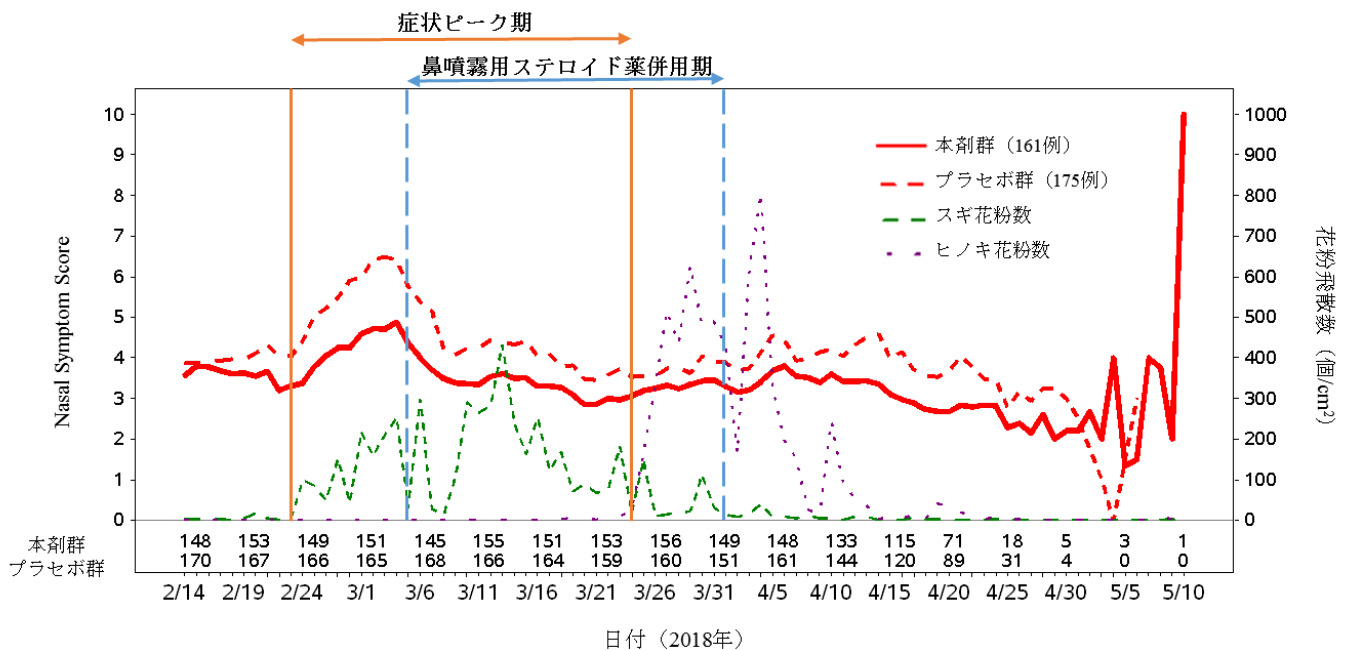


図 1 スギ花粉飛散期 NSS の 1 日平均値の推移 (F1301 試験)
 各評価日に NSS 記録のある FAS (被験者数は図の下部に記載) の NSS 平均値を示す。
 花粉飛散数: 東京都健康安全研究センターによる東京都千代田区の観測値

¹⁴⁾ 1 日 1 個/cm² 以上のスギ花粉が 2 日以上連続して飛散した最初の日から、3 日間連続してスギ花粉の飛散がなかった最初の日まで (2018 年 2 月 14 日~5 月 10 日)。

表 6 患者背景別の症状ピーク期 NSS (F1301 試験、FAS のうち症状ピーク期 NSS 記録日数が 50%以上の集団)

		本剤群	プラセボ群
全体集団		3.66 ± 0.15 (158)	4.69 ± 0.14 (174)
性別	男性	3.56 ± 0.26 (61)	5.03 ± 0.23 (78)
	女性	3.71 ± 0.18 (97)	4.42 ± 0.18 (96)
年齢	18 歳未満	3.22 ± 0.64 (14)	6.25 ± 0.64 (14)
	18 歳以上	3.69 ± 0.15 (144)	4.57 ± 0.15 (160)
投与間隔	2 週間	3.35 ± 0.55 (15)	4.43 ± 0.48 (20)
	4 週間	3.70 ± 0.16 (143)	4.72 ± 0.15 (154)
通年性アレルギー性鼻炎の合併	あり	3.58 ± 0.28 (55)	4.96 ± 0.27 (61)
	なし	3.72 ± 0.18 (103)	4.52 ± 0.17 (113)
ベースライン時のスギ花粉抗原に対する血清特異的 IgE 抗体	クラス 3	3.59 ± 0.20 (89)	4.59 ± 0.19 (102)
	クラス 4	3.76 ± 0.26 (52)	4.57 ± 0.27 (49)
	クラス 5/6	3.84 ± 0.58 (17)	5.29 ± 0.50 (23)
ベースライン時の血清中総 IgE 濃度	72 IU/mL 未満	4.02 ± 0.31 (41)	4.97 ± 0.31 (42)
	72 IU/mL 以上 130 IU/mL 未満	3.65 ± 0.33 (31)	5.02 ± 0.29 (41)
	130 IU/mL 以上 290 IU/mL 未満	3.43 ± 0.26 (47)	4.04 ± 0.26 (46)
	290 IU/mL 以上	3.63 ± 0.32 (39)	4.74 ± 0.30 (45)
2017 年シーズンのスギ花粉症の重症度	最重症	3.87 ± 0.22 (88)	5.03 ± 0.21 (102)
	重症	3.34 ± 0.19 (70)	4.31 ± 0.19 (71)
	中等度	—	1.13 (1)
2017 年シーズンのスギ花粉症の病型	くしゃみ・鼻漏型	3.64 ± 0.18 (109)	4.57 ± 0.17 (118)
	鼻閉型	3.34 ± 0.69 (9)	4.82 ± 0.56 (13)
	充全型	3.78 ± 0.31 (40)	4.99 ± 0.30 (43)

上段：最小二乗平均値±標準誤差又は実測値（例数）

下段（網掛け部）：プラセボ群との差（最小二乗平均値±標準誤差 [95%CI]）

以上に加え、本薬は IgE の定常領域に結合するという薬理作用を踏まえると、花粉抗原の種類によらず効果を発揮することが期待され、本剤の花粉症に対する有効性は示されたと考えた。

機構は、以下のように考える。

前スギ花粉シーズンに既存治療で鼻症状が効果不十分であったスギ花粉症患者を対象とした F1301 試験では、主要評価項目である症状ピーク期における NSS について、フェキソフェナジン塩酸塩併用下でのプラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、フェキソフェナジン塩酸塩による鼻症状治療に対する本剤の上乗せ効果は示されたと考える。F1301 試験では抗ヒスタミン薬としてフェキソフェナジン塩酸塩のみが併用されたが、その薬理作用であるヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用は他の抗ヒスタミン薬と同様であることから、フェキソフェナジン塩酸塩以外の抗ヒスタミン薬を併用した

場合も本剤の有効性は期待できる。また、図 1 において、本剤群の NSS は鼻噴霧用ステロイド薬の併用／非併用期に関わらずプラセボ群よりも一貫して低い傾向が認められたこと、症状ピーク期のうち鼻噴霧用ステロイド薬が併用された期間における NSS の群間差の結果から、抗ヒスタミン薬に加えて鼻噴霧用ステロイド薬を併用した際にも本剤の鼻症状に対する有効性は期待できる。なお、F1301 試験で併用可能とされたフェキソフェナジン塩酸塩、フルチカゾンプロピオン酸エステル以外の薬剤との併用に関しては、使用実態下における本剤の有効性について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要がある。

本薬は作用機序からスギ花粉以外の花粉特異的 IgE にも結合することが想定され、成人でスギ花粉に次いでアレルゲンテストの陽性率が高いとされるヒノキ花粉についても、F1301 試験に組み入れられたヒノキ花粉症合併被験者において、ヒノキ花粉によるアレルギー性鼻炎症状に対する本剤の有効性が示唆されている（7.R.4 参照）。以上を踏まえると、花粉抗原の種類を限定せず季節性アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は期待できると判断した（効能・効果については 7.R.4 参照）。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、既承認の効能・効果における安全性の成績と比較し、花粉症患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

12 歳以上のスギ花粉症患者を対象とした F1301 試験、成人気管支喘息患者を対象とした A1304 試験及び A1307 試験、6～15 歳の気管支喘息患児を対象とした B1301 試験並びに 12 歳以上の特発性慢性蕁麻疹患者を対象とした E2306 試験における本剤の安全性の概要は表 7、気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（A1402 調査¹⁵⁾、B1401 調査¹⁶⁾、D1401 調査¹⁷⁾）及び特発性慢性蕁麻疹患者を対象とした特定使用成績調査（E1401 調査¹⁸⁾）における安全性の概要は表 8 のとおりであり、厳密な比較は困難であるが、既承認効能・効果の患者と比較して花粉症患者において特定の有害事象の発現割合が高い傾向はなく、新たな安全性上の懸念は認められていない。

¹⁵⁾ 本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（2018 年 3 月 28 日データベースロック）

¹⁶⁾ 気管支喘息患児を対象とした特定使用成績調査（2017 年 12 月 31 日データカットオフ）

¹⁷⁾ 新たに設定された投与量換算表を用いる気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（2018 年 11 月 14 日データベースロック）

¹⁸⁾ 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした特定使用成績調査（2018 年 12 月 31 日データカットオフ）

表7 臨床試験における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	スギ花粉症 (国内試験)		気管支喘息（国内試験）				特発性慢性蕁麻疹 (アジア共同試験)	
			成人		小児			
	F1301 試験 (12 週間)		A1304 試験 (16 週間)		A1307 試験 (48 週間)	B1301 試験 (24 週間)	E2306 試験 (12 週間)	
	本剤群 (161 例)	プラセボ群 (175 例)	本剤群 (151 例)	プラセボ群 (164 例)	本剤群 (133 例)	本剤群 (38 例)	300 mg 群 (73 例)	プラセボ群 (74 例)
総曝露期間（人・年）	36.1	39.2	35.9	37.1	118.4	17.5	16.9	16.4
有害事象	44 (27.3) 155.1	48 (27.4) 173.5	136 (90.1) 1894.2	142 (86.6) 1854.5	131 (98.5) 885.1	36 (94.7) 914.3	26 (35.6) 278.1	31 (41.9) 323.2
重篤な有害事象	1 (0.6) 2.8	0	6 (4.0) 16.7	11 (6.7) 37.7	6 (4.5) 7.6	6 (15.8) 34.3	1 (1.4) 5.9	0
中止に至った有害事象	2 (1.2) 8.3	0	8 (5.3) 44.6	10 (6.1) 37.7	3 (2.3) 3.4	0	0	0
副作用	2 (1.2) 8.3	3 (1.7) 10.2	73 (48.3) 688.0	63 (38.4) 549.9	61 (45.9) 184.1	10 (26.3) 160.0	6 (8.2) 88.8	6 (8.1) 48.8
死亡	0	0	0	0	1 (0.8) 0.8	0	0	0
医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとされている有害事象								
アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ)	0	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応 (SMQ)	0	0	1 (0.7) 5.6	2 (1.2) 10.8	2 (1.5) 3.4	2 (5.3) 51.4	0	0
抗薬抗体 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性肉芽腫性血管炎／好酸球増加症候群 ^{b)}	0	0	1 (0.7) 2.8	0	0	0	0	0
血小板減少症 ^{c)}	0	0	1 (0.7) 2.8	0	1 (0.8) 0.8	0	0	0
寄生虫感染 ^{d)}	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈血栓塞栓イベント ^{e)}	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4) 6.1
悪性疾患 (SMQ)	1 (0.6) 2.8	0	0	1 (0.6) 2.7	1 (0.8) 0.8	0	0	0
いずれかの群で 10%以上又は F1301 試験のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象								
上咽頭炎	15 (9.3) 41.6	8 (4.6) 23.0	73 (48.3) 337.1	70 (42.7) 366.6	84 (63.2) 160.5	10 (26.3) 74.3	7 (9.6) 47.3	7 (9.5) 42.7
咽頭炎	7 (4.3) 19.4	5 (2.9) 15.3	7 (4.6) 22.3	5 (3.0) 18.9	11 (8.3) 16.1	2 (5.3) 11.4	1 (1.4) 5.9	0
インフルエンザ	4 (2.5) 11.1	8 (4.6) 20.4	1 (0.7) 2.8	1 (0.6) 2.7	11 (8.3) 10.1	3 (7.9) 17.1	0	0
頭痛	2 (1.2) 5.5	3 (1.7) 7.7	17 (11.3) 69.6	22 (13.4) 97.0	25 (18.8) 42.2	5 (13.2) 40.0	3 (4.1) 35.5	4 (5.4) 24.4
気管支炎	2 (1.2) 5.5	0	3 (2.0) 8.4	3 (1.8) 8.1	18 (13.5) 17.7	5 (13.2) 51.4	0	0
胃腸炎	1 (0.6) 2.8	1 (0.6) 2.6	1 (0.7) 2.8	2 (1.2) 5.4	7 (5.3) 5.9	8 (21.1) 51.4	0	1 (1.4) 6.1
注射部位紅斑	0	0	36 (23.8) 231.2	17 (10.4) 62.0	20 (15.0) 27.9	2 (5.3) 17.1	0	1 (1.4) 6.1
注射部位そう痒感	0	1 (0.6) 2.6	17 (11.3) 69.6	11 (6.7) 32.4	10 (7.5) 19.4	1 (2.6) 5.7	0	1 (1.4) 6.1
上気道の炎症	0	1 (0.6) 5.1	13 (8.6) 39.0	13 (7.9) 51.2	28 (21.1) 67.6	1 (2.6) 5.7	0	0
注射部位腫脹	0	1 (0.6) 2.6	12 (7.9) 39.0	10 (6.1) 62.0	15 (11.3) 19.4	2 (5.3) 17.1	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	11 (7.3) 33.4	10 (6.1) 27.0	15 (11.3) 13.5	0	0	0
腹痛	0	0	4 (2.6) 11.1	4 (2.4) 10.8	4 (3.0) 3.4	4 (10.5) 28.6	0	0
蕁麻疹	0	0	3 (2.0) 16.7	4 (2.4) 13.5	5 (3.8) 6.8	4 (10.5) 34.3	0	1 (1.4) 6.1
喘息	0	0	1 (0.7) 2.8	4 (2.4) 10.8	3 (2.3) 2.5	8 (21.1) 51.4	0	0
口内炎	0	2 (1.1) 5.1	1 (0.7) 2.8	2 (1.2) 8.1	4 (3.0) 5.1	4 (10.5) 22.9	0	1 (1.4) 6.1
上気道感染	0	2 (1.1) 5.1	0	2 (1.2) 5.4	0	10 (26.3) 80.0	0	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a)～e)は表 8 の脚注を参照

表 8 特定使用成績調査における本剤の安全性の概要

	気管支喘息			特発性慢性蕁麻疹
	A1402 調査 (3,605 例)	B1401 調査 (124 例)	D1401 調査 (392 例)	E1401 調査 (119 例)
総曝露期間 (人・年)	2,499.8	131.9	278.5	36.5
有害事象	1,165 (32.3) 108.3	52 (41.9) 111.5	129 (32.9) 102.0	10 (8.4) 38.3
重篤な有害事象	553 (15.3) 38.6	24 (19.4) 47.8	63 (16.1) 42.4	0
副作用	291 (8.1) 24.5	13 (10.5) 19.0	26 (6.6) 13.3	5 (4.2) 16.4
死亡	62 (1.7) 2.5	0	4 (1.0) 1.4	0
医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとされている有害事象				
アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ)	8 (0.2) 0.4	2 (1.6) 1.5	1 (0.3) 0.4	0
アナフィラキシー反応 (SMQ)	24 (0.7) 2.5	2 (1.6) 1.5	1 (0.3) 0.4	1 (0.8) 5.5
抗本薬抗体 ^{a)}	0	0	0	0
アレルギー性肉芽腫性血管炎／好酸球増加症候群 ^{b)}	28 (0.8) 1.2	0	2 (0.5) 0.7	0
血小板減少症 ^{c)}	3 (0.1) 0.1	0	0	0
寄生虫感染 ^{d)}	0	0	0	0
動脈血栓塞栓イベント ^{e)}	15 (0.4) 0.6	0	2 (0.5) 0.7	0
悪性疾患 (SMQ)	16 (0.4) 0.8	0	2 (0.5) 0.7	0
いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象				
喘息	425 (11.8) 31.7	30 (24.2) 50.8	55 (14.0) 32.3	0
上咽頭炎	193 (5.4) 11.4	5 (4.0) 4.6	14 (3.6) 5.0	0
肺炎	84 (2.3) 3.9	3 (2.4) 3.0	11 (2.8) 6.1	0
上気道の炎症	47 (1.3) 3.4	3 (2.4) 3.0	2 (0.5) 0.7	0
発熱	43 (1.2) 3.1	5 (4.0) 3.8	6 (1.5) 2.2	0
インフルエンザ	20 (0.6) 0.8	4 (3.2) 3.0	4 (1.0) 1.4	0
随伴疾患悪化	0	2 (1.6) 2.3	8 (2.0) 3.2	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

- a) 薬物特異性抗体 (PT)、薬物特異性抗体陽性 (PT) 及びヒト抗ヒト抗体検査 (PT) に基づく事象
b) 血管の炎症 (HLGT) 及び好酸球障害 (HLT) に基づく事象
c) 造血障害による血小板減少症 (SMQ、広義) 及び免疫性血小板減少性紫斑病 (PT) に基づく事象
d) 寄生虫感染 (PT)、血中寄生虫検査陽性 (PT)、子宮頸部検体寄生虫検査陽性 (PT)、便寄生虫検査陽性 (PT)、組織検体寄生虫検査陽性 (PT)、尿寄生虫検査陽性 (PT) 及び寄生虫検査陽性 (PT) に基づく事象
e) 心筋梗塞 (SMQ、広義)、その他の虚血性心疾患 (SMQ、広義)、出血性中枢神経系血管障害 (SMQ、狭義)、虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ、狭義)、心臓死 (PT)、不全片麻痺 (PT)、片麻痺 (PT)、心突然死 (PT) 及び突然死 (PT) に基づく事象

本剤は抗ヒスタミン薬による治療に追加して投与されること (7.R.4 参照) も考慮し、本剤と抗ヒスタミン薬の併用時に、傾眠等の副作用の発現が増強する可能性に関して、申請者は以下のように説明した。

非臨床試験では本薬の中樞刺激作用は報告されておらず、また、本薬は血液・脳関門の作用により脳内へ移行しないと考えられていることを踏まえると、本薬が脳内で抗ヒスタミン薬の鎮静作用に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

また、既承認の特発性慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (E2306 試験) では、本剤と抗ヒスタミン薬を併用する試験デザインであったが、傾眠等関連¹⁹⁾副作用の発現は認められておらず、現在実施中の特発性慢性蕁麻疹患者を対象とした特定使用成績調査 (E1401 調査) でも 92.4% (110/119 例)

¹⁹⁾ 傾眠、回転性めまい、浮動性めまい、体位性めまい、疲労、失神、失神寸前の状態 (いずれも PT)

で経口抗ヒスタミン薬が併用されていた²⁰⁾が、傾眠等関連副作用の発現は傾眠 0.84% (1/119 例) のみであったことから、現時点では本剤と抗ヒスタミン薬を併用して投与した際の傾眠等の発現状況が抗ヒスタミン薬単独投与時と比較して変化する可能性は低いと考えられる。

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験及び特定使用成績調査の成績を踏まえると、患者背景、曝露期間、併用薬等が試験/調査間で異なるため直接の比較に限界はあるが、現時点では既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して季節性アレルギー性鼻炎患者特有の新たな懸念は示唆されておらず、既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施することで安全性は許容可能である。また、本剤を抗ヒスタミン薬と併用した際の傾眠、めまい等の副作用の発現について、申請者の説明は一定程度に理解可能であるが、実臨床においては、F1301 試験で使用されなかった季節性アレルギー性鼻炎治療薬も併用される可能性を考慮し、季節性アレルギー性鼻炎患者へ本剤を投与した際の傾眠、めまい等の副作用の発現状況を含めた本剤の安全性について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 用法・用量について

申請者は、花粉症患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

既承認効能の気管支喘息と同一の投与量換算表を用いて実施された F1301 試験において、スギ花粉症に対する本剤の有効性が認められ、新たな安全性上の懸念も認められていないことから、花粉症に対する本剤の用法・用量は気管支喘息と同様の用法・用量とすることが適切であると考えた。また、18 歳未満の被験者数は少なく結果の解釈には注意を要するが、年齢区分別の各部分集団における有効性は全体集団と同様であり (表 9)、気管支喘息患児に本剤を投与した際の安全性が確認されていることを踏まえ、12 歳以上の花粉症患者においても成人と同一の用法・用量を設定することは可能と考えた。なお、本剤は既に発現しているアレルギー症状を速やかに軽減する薬剤ではないことから、季節性アレルギー性鼻炎の症状発現初期に投与を開始することが望ましいと考える。

なお、F1301 試験において 18 歳未満の被験者数は限られていたことから、当該年齢層の季節性アレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性及び安全性については、製造販売後の調査等において可能な限り情報収集に努める予定である。

表 9 F1301 試験における年齢区分別症状ピーク期 NSS
(FAS のうち症状ピーク期 NSS 記録日数が 50%以上の集団)

	本剤群	プラセボ群
18 歳未満	3.22 ± 0.64 (14)	6.25 ± 0.64 (14)
	-3.03 ± 0.92 [-4.92, -1.14]	-
18 歳以上	3.69 ± 0.15 (144)	4.57 ± 0.15 (160)
	-0.88 ± 0.21 [-1.30, -0.46]	-

上段：最小二乗平均値 ± 標準誤差 (例数)

下段 (網掛け部)：プラセボ群との差 (最小二乗平均値 ± 標準誤差 [95%CI])

花粉症患者に対し、12 週間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性について、申請者は以下のように説明した。

²⁰⁾ 併用されていた薬剤の割合 (上位 5 位) はベボタスチンベシル酸塩 29.1% (32/110 例)、オロパタジン塩酸塩 28.2% (31/110 例)、レボセチリジン塩酸塩 26.4% (29/110 例)、ピラスチン 21.8% (24/110 例)、フェキソフェナジン塩酸塩 19.1% (21/110 例) であった。

花粉症患者における本剤投与の情報は限られていることから、通年性アレルギー性鼻炎及びアレルギー性鼻炎（季節性・通年性を問わない）患者における情報も含めて検討を実施した。通年性アレルギー性鼻炎を合併した中等症から重症の気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲb相試験（A2304試験²¹⁾では、ベースライン時の血清中総 IgE 濃度及び体重による投与量換算表に基づき、本剤 150～375 mg 又はプラセボが 2 又は 4 週間隔で 28 週間皮下投与された。副次評価項目である鼻炎症状スコア²²⁾のベースラインからの変化量は表 10 のとおりであり、投与 12 週時以降も一貫して本剤群の成績がプラセボ群を上回る傾向が認められたことを踏まえると、花粉症患者に 12 週間を超えて本剤を投与した際にも 12 週時までと同様の有効性が期待できると考える。

表 10 鼻炎症状スコアの成績（A2304 試験）

	ベースライン	投与 12 週時	投与 20 週時	投与 28 週時 ^{a)}
本剤群	21.9 ± 8.5 (209)	14.8 ± 9.8 (208)	13.0 ± 9.4 (208)	12.5 ± 9.7 (209)
プラセボ群	22.0 ± 8.5 (195)	16.1 ± 8.6 (190)	16.1 ± 9.3 (190)	15.9 ± 9.5 (193)
プラセボ群との差 [95%CI]		-1.5 [-3.2, 0.1]	-3.2 [-4.9, -1.5]	-3.5 [-5.2, -1.8]

投与群：平均値±標準偏差（例数）、プラセボ群との差：最小二乗平均値 [95%CI]

a) 早期中止例を含む

また、気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（A1402 調査）では、アレルギー性鼻炎合併例が 34.8%（1,261/3,620 例）組み入れられた。A1402 調査における副作用発現割合は、アレルギー性鼻炎合併例及び非合併例でそれぞれ 9.6%（121/1,261 例）及び 7.3%（171/2,357 例）、副作用発現割合の推移は表 12 のとおりであり、アレルギー性鼻炎合併例・非合併例における副作用発現割合に大きな違いはなく、また、投与 12 週以降に副作用の発現が増加する傾向は認められなかった。

表 11 特定使用成績調査（A1402 調査）における副作用発現割合の推移

	投与 12 週まで	投与 13 週～24 週	投与 25～36 週	投与 37～48 週	投与 49 週以降
全体	6.0% (215/3,605 例)	1.3% (42/3,259 例)	0.8% (19/2,447 例)	0.7% (16/2,181 例)	0.4% (8/1,998 例)
アレルギー性鼻炎合併例	7.0% (88/1,259 例)	1.6% (19/1,177 例)	0.3% (3/911 例)	1.1% (9/826 例)	0.3% (2/758 例)
アレルギー性鼻炎非合併例	5.4% (127/2,344 例)	1.1% (23/2,080 例)	1.0% (16/1,535 例)	0.5% (7/1,354 例)	0.5% (6/1,239 例)

安全性解析期間を算出できた患者を対象とした解析、割合（例数）

以上を踏まえ、花粉症患者に 12 週以降も本剤を継続して投与しても有効性は期待でき、安全性に特段の懸念はないと考える。しかし、日本人花粉症患者を対象とした臨床試験での投与経験を踏まえ、添付文書で 12 週間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

本剤の季節性アレルギー性鼻炎に対する用法・用量は、12 歳以上の小児及び成人について気管支喘息と同一の投与量換算表に基づくものとすることは可能であり、製造販売後の調査等において 18 歳未満における安全性及び有効性を可能な限り情報収集することは適切であると判断した。

一方、投与期間に関しては、提出された資料から、日本人季節性アレルギー性鼻炎患者に 12 週間を超えた本剤投与の適切性を結論付けることは困難であるが、既存治療で効果不十分な季節性アレルギー性

²¹⁾ 喘息増悪抑制効果及び QOL 改善効果を検討することを主目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

²²⁾ 被験者が眼症状（かゆみ、腫脹及び眼脂）、鼻症状（かゆみ、鼻閉、くしゃみ及び鼻汁）並びに副鼻腔症状（頭痛又は顔面痛、鼻漏、後鼻漏及び咳払い又は嘔声）について、それぞれ None（0 点）、Trivial（1 点）、Mild（2 点）、Moderate（3 点）、Severe（4 点）のいずれかで回答した各スコアの合計点（0 点〔症状なし〕～44 点〔最重症〕）

鼻炎患者に対する新たな作用機序による治療選択肢として本剤は一定の臨床的意義があり、12 週間を超えた本剤投与における有効性及び安全性に関する申請者の説明等を考慮すると、以下の情報提供及び注意喚起は必要なものの、12 週間を超えて本剤を投与することは許容できる。

- 季節性アレルギー性鼻炎患者に 12 週間を超えて本剤を継続して投与したときの有効性及び安全性は検討されていないことに係る情報提供
- 12 週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、個々の患者の状態に応じて医師がその必要性を含めて慎重に判断することの注意喚起

なお、12 週間を超えて本剤を継続して投与した季節性アレルギー性鼻炎患者における安全性及び有効性については、製造販売後の調査等において可能な限り情報収集に努めることは重要である。

また、機構は、季節性アレルギー性鼻炎に用いる場合には、原因花粉抗原の飛散時期にのみ本剤が投与されることから、最終投与 1 年以内に再投与する場合の注意喚起²³⁾に関して、季節性アレルギー性鼻炎患者自身に対する注意喚起も必要と考える。これについて、申請者は本剤投与開始前に測定した血清中総 IgE 濃度、本剤投与日等を医師が記載し、患者が本剤投与時に医療機関へ持参可能な患者向け資料を作成する旨を回答した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置づけ及び効能・効果について

申請者は本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について、以下のように説明している。

前スギ花粉シーズンに既存治療で鼻症状が効果不十分であったスギ花粉症患者を対象とした F1301 試験において、鼻症状に対するフェキソフェナジン塩酸塩治療への本剤の上乗せ効果が示され、眼症状及び QOL についても改善することが示唆された。また、既承認の効能・効果と比べて新たな安全性上の懸念は認められなかった。本剤は既存の治療薬とは作用機序が異なり、血清中遊離 IgE の定常領域にある C_ε3 部位に結合することでアレルギーカスケードの初期反応を阻害することから、花粉抗原の種類によらず効果を発揮することが期待される。以上より、本剤は過去に既存治療で鼻症状が効果不十分であった花粉症患者の治療選択肢となり得ると考え、申請効能・効果を「花粉症（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）」と設定した。

F1301 試験におけるヒノキ花粉シーズンでの鼻症状に対する本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明した。

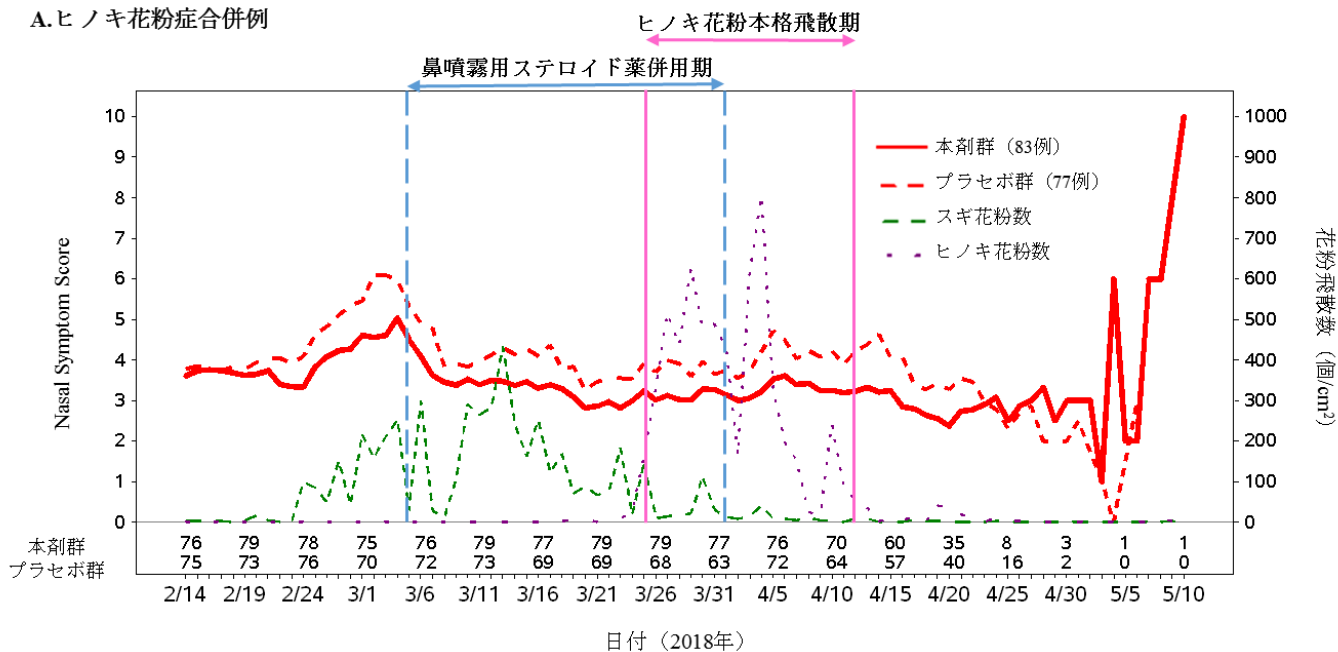
F1301 試験におけるヒノキ花粉症合併²⁴⁾の有無別のスギ花粉飛散期における NSS は図 2、ヒノキ花粉症合併の有無別のヒノキ花粉本格飛散期²⁵⁾における NSS 及び各鼻症状スコアの成績は表 12 のとおりであり、被験者数が限られた事後解析であるため結果の解釈には限界があるものの、ヒノキ花粉症合併例の NSS はヒノキ花粉本格飛散期を通してプラセボ群と比較して本剤群で低く、本剤投与によりヒノキ花粉症合併例のヒノキ花粉本格飛散期における鼻症状が改善する傾向が示唆された。

²³⁾ <用法及び用量に関連する注意> 本剤投与により IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総 IgE 濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後 1 年間は血清中総 IgE 濃度の上昇が持続する場合があるので、1 年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総 IgE 濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が 1 年以上の場合は、血清中総 IgE 濃度を再測定してもよい。

²⁴⁾ 診療録、問診結果、特異的 IgE 濃度の測定結果等に基づき、医師により判断された。ヒノキ花粉症の鼻症状に関する重症度の情報は収集されていない。

²⁵⁾ ヒノキ花粉が 1 日 50 個/cm² 以上飛散した最初の日から最後の日まで（2018 年 3 月 25 日～4 月 12 日）と定義された。

A. ヒノキ花粉症合併例



B. ヒノキ花粉症非合併例

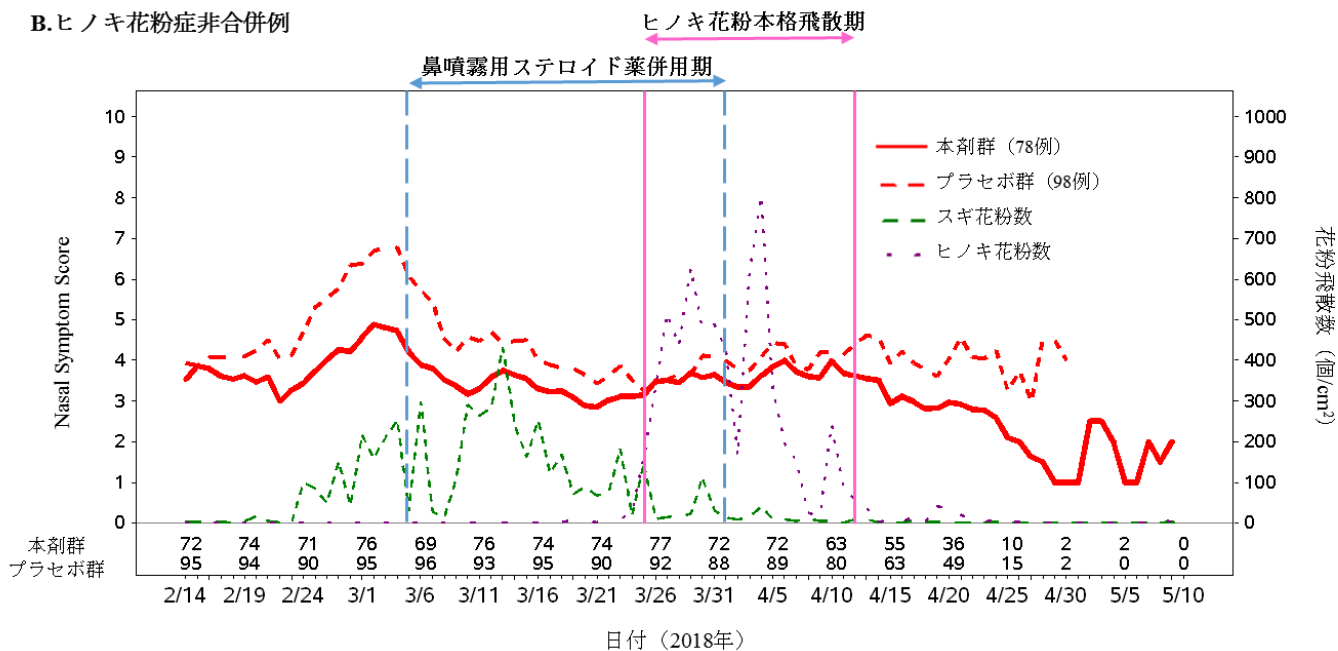


図2 ヒノキ花粉症合併の有無別のスギ花粉飛散期におけるNSSの1日平均値の推移 (F1301試験)
各評価日にNSS記録のあるFAS (被験者数は図の下部に記載) のNSS平均値を示す。
花粉飛散数: 東京都健康安全研究センターによる東京都千代田区の観測値

表 12 ヒノキ花粉症合併の有無別のヒノキ花粉本格飛散期におけるNSS及び各鼻症状スコアの成績
(F1301試験、FASのうち症状ピーク期NSS記録日数が50%以上の集団)

		ヒノキ花粉症合併例		ヒノキ花粉症非合併例		
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
NSS	各鼻症状スコア	くしゃみ	3.22 ± 0.22 (81)	4.04 ± 0.22 (76)	3.61 ± 0.24 (77)	3.97 ± 0.21 (97)
		鼻汁	1.06 ± 0.07 (81)	1.42 ± 0.08 (76)	1.12 ± 0.08 (77)	1.34 ± 0.07 (97)
		鼻閉	1.23 ± 0.09 (81)	1.56 ± 0.09 (76)	1.49 ± 0.10 (77)	1.54 ± 0.09 (97)
	鼻噴霧用ステロイド薬非併用期 ^{a)} におけるNSS		3.26 ± 0.22 (81)	4.20 ± 0.23 (76)	3.66 ± 0.24 (77)	4.12 ± 0.22 (97)
	各鼻症状スコア	くしゃみ	1.09 ± 0.08 (81)	1.48 ± 0.08 (76)	1.15 ± 0.08 (77)	1.39 ± 0.07 (97)
		鼻汁	1.24 ± 0.10 (81)	1.61 ± 0.10 (76)	1.52 ± 0.11 (77)	1.60 ± 0.09 (97)
		鼻閉	0.93 ± 0.08 (81)	1.10 ± 0.09 (76)	1.00 ± 0.09 (77)	1.14 ± 0.08 (97)
	鼻噴霧用ステロイド薬併用期 ^{b)} におけるNSS		3.17 ± 0.24 (81)	3.86 ± 0.25 (76)	3.52 ± 0.26 (77)	3.78 ± 0.23 (97)
	各鼻症状スコア	くしゃみ	1.02 ± 0.08 (81)	1.34 ± 0.09 (76)	1.08 ± 0.09 (77)	1.27 ± 0.08 (97)
		鼻汁	1.21 ± 0.09 (81)	1.50 ± 0.09 (76)	1.44 ± 0.10 (77)	1.47 ± 0.09 (97)
		鼻閉	0.94 ± 0.09 (81)	1.02 ± 0.10 (76)	1.00 ± 0.10 (77)	1.04 ± 0.09 (97)

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

a) ヒノキ花粉本格飛散期のうち鼻噴霧用ステロイド薬が併用されなかった期間：2018年4月2日～12日

b) ヒノキ花粉本格飛散期のうち鼻噴霧用ステロイド薬が併用された期間：2018年3月25日～4月1日

ヒノキ花粉本格飛散期 (19日間) におけるNSS記録日数 (平均値±標準偏差) は、本剤群 17.6±2.0日、プラセボ群 17.0±2.6日であった。

機構は、以下のように考える。

これまでに得られた臨床試験成績等、以下に示す主な理由から、本剤は花粉抗原の除去と回避を行った上でも、既存治療で効果不十分であった季節性アレルギー性鼻炎患者に対して、既存治療に追加する治療選択肢となり得ると判断し、効能・効果は「季節性アレルギー性鼻炎 (既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る)」と設定することが適当と判断した。また、本剤の投与対象となる季節性アレルギー性鼻炎患者において、原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示し、過去の治療及び症状を踏まえて選択された患者に抗ヒスタミン薬に追加して本剤を投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。加えて、本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与する旨を注意喚起する必要がある。

- F1301試験では選択基準の1つとして、2017年のスギ花粉シーズンに既存治療によってもコントロール不十分な症状が1週間以上持続することとされたが、コントロール不十分な症状とは鼻症状 (くしゃみ、鼻汁及び鼻閉) の全ての症状が発現し、かつ、そのうちの1つ以上の症状が重症又は最重症であることとされ、F1301試験における花粉症の重症度は鼻症状の重症度のみに基づいていること
- 花粉症の症状は主として鼻症状と眼症状に大別されるが、F1301試験の主要評価項目はNSSと設定され、鼻症状に対する本剤の有効性が検証されていること
- F1301試験成績から抗ヒスタミン薬による治療に対する本剤の上乗せ効果が示されており、鼻アレルギー診療ガイドライン2016年版では重症・最重症の花粉尘の鼻症状に対して第2世代抗ヒスタミン薬の投与が推奨されていること
- 本剤は既存治療で効果不十分な患者を対象とした薬剤であるが、F1301試験で既存治療薬とされた薬剤 (抗ヒスタミン薬等) の効能・効果は「アレルギー性鼻炎」であり、眼症状に対して用いられることが想定される「アレルギー性結膜炎」を効能・効果とする薬剤に対する本剤の上乗せ効果は検討されていないこと

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 製造販売後の安全対策について

申請者は、以下のとおり説明している。

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版において花粉症の診断及び薬物治療は成人と小児で大きく異なるとされていることから、F1301 試験では 12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者も組み入れて本剤の有効性及び安全性を評価したが、F1301 試験における 18 歳未満の被験者数は限られていたことから、18 歳未満の花粉症患者の使用実態下における安全性及び有効性を確認するために、通常の医薬品安全性監視活動に加え、12 歳以上 18 歳未満の花粉症患者を対象とした特定使用成績調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討から、本剤の有効性は認められ、安全性も許容可能である。また、18 歳未満の季節性アレルギー性鼻炎患者、フェキソフェナジン塩酸塩、フルチカゾンプロピオン酸エステル以外の薬剤と併用する患者又は 12 週間を超えて季節性アレルギー性鼻炎患者に本剤を投与した際に特段の安全性上の懸念が想定される状況ではない。しかしながら、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 項における検討のとおり、当該集団における F1301 試験での検討は限られていたことを踏まえ、12 歳以上 18 歳未満の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした製造販売後の調査等を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集することが適切である。

また、喘息等の他のアレルギー性疾患を合併する季節性アレルギー性鼻炎患者に本剤を投与する場合は、当該アレルギー性疾患の疾患活動性が本剤の投与又は投与中止／終了により変化する可能性があることから、他のアレルギー性疾患を担当する医師と連携すること及び医師の指示なく当該アレルギー性疾患に対する治療を変更しない旨患者を指導するよう医療関係者に情報提供を行うことが重要である。

これらに加え、7.R.3 項で指摘したとおり、本剤の投与中断期間が 1 年未満の場合には血清中総 IgE 濃度の再測定による用法・用量の再設定を行わない旨の注意喚起が遵守されるために、患者を含めた情報提供等が必要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な季節性アレルギー性鼻炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は季節性アレルギー性鼻炎に対する新たな作用機序による治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、既存の効能・効果と同様の安全対策を講じることが必要であり、製造販売後の調査等において、18 歳未満の患者における使用実態下の安全性及び有効性について更に検討する必要があると考える。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義					
鼻症状スコア	被験者が以下に従い記録したスコア（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版より一部改変）。					
	点数	4	3	2	1	0
	くしゃみ発作（1日のくしゃみ発作回数）	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0回
	鼻汁（1日の擤鼻回数）	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0回
鼻閉	1日中完全につまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうち、かなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり	口呼吸はまったくないが鼻閉あり	なし	
NSS	各鼻症状スコアの合計スコア（範囲：0～12点）。					
眼症状スコア	被験者が以下に従い記録したスコア。平均値は記録がある日数で除した値。					
	点数	4	3	2	1	0
	眼のかゆみ	3点より程度が重い	たびたび眼をこする	ときに眼をこする	眼をこするほどではない	なし
涙目	3点より程度が重い	たびたび涙をふく	ときに涙をふく	涙をふくほどではない	なし	
Ocular Symptom Score	各眼症状スコアの合計スコア（範囲：0～8点）。					
Nasal Ocular Symptom Score	鼻症状スコア及び眼症状スコアの合計スコア（範囲：0～20点）。					
日常生活の支障度スコア	1日の仕事、勉学、家事、睡眠、外出等への支障度について、以下に従い被験者が記録したスコア（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版より一部改変）。					
	4	3	2	1	0	
全くできない	手につかないほど苦しい	3点と1点の間	あまり差し支えない	支障なし		
各期間におけるスコア	期間中のスコアの和を記録のある日数で除した平均値。					

以上

審査報告 (2)

令和元年 10 月 11 日

申請品目

- [販 売 名] ①ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg
②ゾレア皮下注 75 mg シリンジ、同皮下注 150 mg シリンジ
- [一 般 名] オマリズマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①平成 30 年 12 月 6 日、②平成 31 年 4 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、解析手法に関して、主要評価項目を構成する NSS は 0 から 12 までの値をとる離散型の変数であるため、ノンパラメトリックな解析手法も有用との意見が出された。

この点に関して申請者は、以下のように説明し、機構は了承した。

症状ピーク期における NSS 中央値の投与群間差 (本剤群-プラセボ群) [95%CI] 及び Wilcoxon の順位和検定の結果は -0.84 [$-1.23, -0.47$] ($p < 0.001$) であり、ノンパラメトリックな解析手法によっても同様の結果であることを確認した。なお、パラメトリックな統計手法を選択した理由は、症状ピーク期における NSS は 30 日間の平均値であることから、その分布に正規性を仮定したことによる。実際の F1301 試験における症状ピーク期の NSS の平均値±標準偏差は本剤群: 3.65 ± 1.56 、プラセボ群: 4.70 ± 2.18 であり、中央値 [第一四分位数, 第三四分位数] は本剤群: 3.56 [$2.52, 4.50$]、プラセボ群: 4.35 [$3.10, 5.82$] であった。平均値と中央値がほぼ同様の値であり、各投与群の分布形状に大きなゆがみは認められなかった。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の

判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表13に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表14に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施すること並びに表15に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。また、機構は、F1301試験では本剤が投与された18歳未満の被験者(14例)のうち、特に15歳未満の被験者は極めて限られていた(4例)ことから、12歳以上15歳未満の患者における情報を確実に収集するため、特定使用成績調査では12歳以上15歳未満の例数と15歳以上18歳未満の例数に大きな偏りが生じない方策を実施するよう申請者に指示し、申請者は各年齢層の小児患者の登録が見込める医療機関を選定する等、適切に対応する旨を回答した。

表13 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・抗オマリズマブ抗体産生 ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群) / 好酸球増加症候群 ・血小板減少症 ・寄生虫感染 ・動脈血栓塞栓イベント ・悪性腫瘍	・なし
有効性に関する検討事項		
・気管支喘息患者における使用実態下での有効性 ・特発性の慢性蕁麻疹患者における使用実態下での有効性		

表14 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査 (B1401 調査) ^{a)} ・特定使用成績調査 (D1401 調査) ^{a)} ・特定使用成績調査 (E1401 調査) ^{b)} ・市販直後調査 (季節性アレルギー性鼻炎) ・特定使用成績調査 (F1401 調査) ^{c)}	・特定使用成績調査 (B1401 調査) ^{a)} ・特定使用成績調査 (D1401 調査) ^{a)} ・特定使用成績調査 (E1401 調査) ^{b)}	・市販直後調査による情報提供 (季節性アレルギー性鼻炎) ・患者向け資材 (季節性アレルギー性鼻炎患者向けの投与管理シール) の作成、提供

a) 気管支喘息患者を対象とした調査

b) 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした調査

c) 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした調査

(下線部：今回追加)

表15 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	12歳以上18歳未満の季節性アレルギー性鼻炎患者での本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	12歳以上18歳未満の既存治療で効果不十分な重症又は最重症の季節性アレルギー性鼻炎患者
観察期間	24週間
予定症例数	30例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：ショック・アナフィラキシー、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群) / 好酸球増加症候群、血小板減少症、動脈血栓塞栓イベント、悪性腫瘍、寄生虫感染 ・患者背景 (体重、年齢、重症度、罹患期間、前治療歴、合併症等) ・本剤の投与状況 ・併用薬剤 / 併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・一部の被験者が除外基準（過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- ・一部の被験者が選択基準（治験実施計画書に規定されるスギ花粉症の既往を有する患者）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- ・治験実施計画書からの逸脱（盲検性の維持に係る規定の一部不遵守）

治験依頼者

- ・一部の被験者が除外基準に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた件に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

3. 総合評価

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

[効能又は効果]

1. 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
2. 花粉症季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）
3. 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

1. 気管支喘息

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

2. 花粉症季節性アレルギー性鼻炎

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

投与量換算表（1回投与量）

4週間毎投与

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

4週間毎投与の表に該当しない場合には
2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

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

2週間毎投与の表に該当しない場合には
4週間毎投与の表に従い投与すること

投与不可

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

3. 特発性の慢性蕁麻疹

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

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLGT	High level group term	高位グループ用語
HLT	High level term	高位用語
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IU	International unit	国際単位
JRQLQ	Japanese rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
NSS	Nasal Symptom Score	—
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
抗ヒスタミン薬	—	ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬
本剤	—	ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg、同皮下注 75 mg シリンジ又は同皮下注 150 mg シリンジ
本薬	—	オマリズマブ（遺伝子組換え）