2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験） 8
臨床試験一覧表 9
1 製品開発の根拠 10
1.1 開発の根拠 10
1.1.1 花粉症の臨床的・病態的特性 10
1.1.2 花粉症に対する既存治療の問題 11
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 12
1.2 臨床開発計画 13
1.2.1 臨床開発計画の概略 13
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 13
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 15
2 生物薬剤学に関する概括評価 15
3 臨床薬理に関する概括評価 16
3.1 F1301 試験 16
3.2 臨床薬理の結論 17
4 有効性の概括評価 18
4.1 有効性評価の計画 18
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 18
4.1.2 有効性の評価方法 19
4.2 用法・用量設定の根拠（F1301 試験） 23
4.3 既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症患者に対するオマリズマブの有効性（F1301 試験） 24
4.3.1 被験者の内訳 24
4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 25
4.3.3 鼻症状の改善 25
4.3.4 眼症状の改善 29
4.3.5 鼻眼症状の改善 32
4.3.6 QOL の改善 32
4.3.7 日常生活に及ぼす影響及び労働生産性の改善 33
4.4 特別な患者集団での有効性 34
4.4.1 部分集団での検討（F1301 試験） 34

4.4.2 中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験） 35
4.5 有効性と用法・用量の関係 35
4.6 有効性の結論 36
5 安全性の概括評価 37
5.1 安全性評価の計画 37
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 37
5.1.2 安全性の評価方法 37
5.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 38
5.2 曝露状況 40
5.2.1 被験者の内訳 40
5.2.2 投与状況 40
5.3 人口統計学的特性及び疾患特性 40
5.4 有害事象 40
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 40
5.4.2 死亡，重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象 40
5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 41
5.5 臨床検査 41
5.5.1 血液学的検査 41
5.5.2 血液生化学的検査 41
5.5.3 尿検査 42
5.6 バイタルサイン，及びその他の検査 42
5.6.1 バイタルサイン 42
5.6.2 免疫原性 42
5.7 特別な患者集団での安全性 42
5.7.1 部分集団での検討（F1301 試験） 42
5.7.2 中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験） 42
5.8 中止した試験及び実施中の試験 43
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 43
5.9.1 市販後の使用経験 43
5.9.2 公表データ 43
5.10 安全性に関するその他の事項 43
5.10.1 離脱症状及び反跳現象 44
5.10.2 妊娠，出産，及び授乳 44
5.11 安全性の結論 45
6 ベネフィットとリスクに関する結論 46

6.1 治療の背景 46
6.1.1 疾患又は症状 46
6.1.2 現行の治療 46
6.2 ベネフィット 46
6.3 リスク 51
6.4 ベネフィット・リスク評価 51
7 参考文献 53

表一覧

Table 1-1 臨床データパッケージ 13
Table 3-1 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（F1301 試験，PK Set） 17
Table 4-1 投与量換算表（mg/回） 24
Table 4-2 症状ピーク期の鼻症状スコア（F1301 試験，FAS） 26
Table 4-3 症状ピーク期のすべての鼻症状が軽度以下であった日数（F1301 試験，FAS） 27
Table 4-4 症状ピーク期に完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者割合（F1301 試験，FAS） 28
Table 4-5 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の不使用日数（F1301 試験，FAS） 28
Table 4-6 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の総使用回数（F1301 試験，FAS） 29
Table 4-7 症状ピーク期の眼症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS） 30
Table 4-8 症状ピーク期のすべての眼症状が軽度以下であった日数（F1301 試験，FAS） 31
Table 4-9 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の不使用日数（F1301 試験，FAS） 31
Table 4-10 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の総使用回数（F1301 試験，FAS） 32
Table 4-11 症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア（F1301 試験，FAS） 32
Table 4-12 症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS（F1301 試験，FAS） 34
Table 6-1 重要なベネフィットの要約－鼻症状の改善（F1301 試験，FAS） 48
Table 6-2 重要なベネフィットの要約－眼症状の改善（F1301 試験，FAS） 49
Table 6-3 重要なベネフィットの要約－QOL の改善（F1301 試験，FAS） 50
Table 6-4 重要なベネフィットの要約－日常生活に及ぼす影響及び労働生産性の改善（F1301 試験，FAS） 51

図一覧

Figure 1-1 F1301 試験のデザイン 14
Figure 4-1 スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の 1 日平均値の推移（F1301 試験，FAS） 27
Figure 4-2 スギ花粉飛散期の Ocular Symptom Score の 1 日平均値の推移（F1301 試験，FAS） 30

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AdNCS	adjusted nasal congestion score	調整した鼻閉の重症度スコア
ADR	adverse drug reaction	医薬品副作用
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
bid	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
CABG	coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス術
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CMQ	custom MedDRA queries	－
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
INR	international normalized ratio	国際標準比
IRT	Interactive Response Technology	双方向自動応答技術
ITT	intention-to-treat	－
IU	international unit	国際単位
IUD	intrauterine device	子宮内避妊器具
IUS	intrauterine system	子宮内避妊システム
JRQLQ	Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
LSM	least squares mean	最小二乗平均
LTs	leukotriene	ロイコトリエン
MAR	missing at random	ランダムな欠損
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	MedDRA 日本語版
NCS	nasal congestion score	鼻閉の重症度スコア
NMQ	Novartis MedDRA queries	－
NR	not reported here	報告せず
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGD_2	prostaglandin D_2	プロスタグランジン D_2
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RAN	randomized population	ランダム化解析対象集団
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TXA_2	thromboxane A_2	トロンボキサン A_2
UA	uric acid	尿酸
ULN	upper limit normal	基準値上限
WPAI-AS	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Allergy Specific	日常生活に及ぼす影響の調査 アレルギー編

用語の定義一覧（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）

用語	定義
観察期	F1301 試験：治験薬初回投与前 1～5 週を観察期とした。 A1303 試験では治験薬初回投与前 12 週をスクリーニング期及び前観察期，A1305 試験及び A1306 試験では治験薬初回投与前 4 週を前観察期とした。本書ではいずれも観察期と示した。
治験薬投与期	治験薬の投与開始から投与 12 週後の来院日まで。
スギ花粉飛散期	1 日 1 個/cm^{2}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。
スギ花粉本格飛散期	F1301 試験：スギ花粉が 1 日 50 個/cm^{2}以上飛散した最初の日から最後の日まで。 A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験：スギ花粉が 1 日 30 個/cm^{2}以上飛散した最初の日から最後の日まで。
症状ピーク期（F1301 試験のみ）	以下の基準のいずれかを満たす，Nasal Symptom Score の 1 日平均値｛FAS の全被験者での Nasal Symptom Score［2.7.3-Table 1-3 に基づき記録された 3 つの鼻症状スコアの 1 日の合計点（範囲：0～12）］の和を記録のある被験者数で除した値｝の累計が最大となる 3 週間と定義した。ただし，症状ピーク期の最終日は 4 月 13 日を超えないこととし，下記基準のいずれも満たさない場合，いずれかを満たす最短期間となるよう症状ピーク期を延長することとした。症状ピーク期はデータベース固定前に盲検下で決定した： • フルチカゾンプロピオン酸エステルの併用期間の 70%以上が当該 3 週間に含まれる。 • 当該 3 週間の 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。
症状ピーク期の評価来院（F1301 試験のみ）	症状ピーク期中の評価来院回数が 1 回の場合は，その来院を症状ピーク期の評価来院とした。症状ピーク期中の評価来院回数が 2 回以上の場合は，3 月 17 日から 3 月 31 日までに実施することを目標とした Visit 105 を，Visit 105 が症状ピーク期外に実施された場合は Visit 105 に最も近い症状ピーク期中に実施された評価来院を，症状ピーク期の評価来院とした。 JRQLQ No.1，WPAI-AS の評価には，症状ピーク期の評価来院時の結果を用いた。
治験実施計画書で規定した薬剤（F1301 試験のみ）	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，トラマゾリン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩の 4 剤。
ランダム化層別因子（F1301 試験のみ）	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症の有無，及び治験薬投与開始時のスギ花粉症の症状の有無［症状ありは，治験薬投与開始前 3 日間（投与日を含む）のうち 1 日以上で，くしゃみ，鼻汁，鼻閉，眼のかゆみ，又は涙目のいずれかの重症度スコアが 1 点以上である場合］の 4 つを F1301 試験のランダム化層別因子とした。

F1301 試験のスギ花粉飛散の観測値は，東京都健康安全研究センター（2018）による東京都千代田区の観測値を用いた。

A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験のスギ花粉飛散の観測値は，財団法人日本気象協会気象情報部の提供データを用いた（5.3.5.1-2-A1303 試験-16.1.14，5.3.5.1-3-A1305 試験-16.1.14，5.3.5.2-1-A1306 試験-16.1.14）。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/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/完了)	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験										
比較対照試験	F1301	国内	有効性 安全性 PK/ PD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	オマリズマブ又はプラセボ/ 75～600 mg（2 又は 4 週間隔）/ 皮下投与	オマリズマブ: 173/162/158 プラセボ: 173/175/172	既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症スギ花粉症患者	12 週	評価	5.3.5.1-1
	A1303	国内	有効性 安全性 PK/ PD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	オマリズマブ又はプラセボ/ 150～375 mg（2 又は 4 週間隔）/ 皮下投与	オマリズマブ: 50/50/45 プラセボ: 50/50/48	中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者	12 週	参考	5.3.5.1-2
	A1305	国内	有効性 安全性 PK/ PD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間比較	オマリズマブ又はプラセボ/ 150～375 mg（2 又は 4 週間隔）/ 皮下投与 トシル酸スプラタスト又はプラセボ/1 回 100 mg tid/ 経口投与	オマリズマブ: 150/155/153 トシル酸スプラタスト: 150/153/148	中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者	12 週	参考	5.3.5.1-3
非対照試験	A1306	国内	有効性 安全性 PK/ PD	多施設共同 非盲検 非対照	オマリズマブ/ 150～375 mg （2 又は 4 週間隔）/ 皮下投与	オマリズマブ: 47/34/33	A1303 試験でオマリズマブが投与された中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者	12 週	参考	5.3.5.2-1

Source: 5.2

F1301 試験ではフェキソフェナジン塩酸塩（経口，1 回 60 mg，1 日 2 回，治験薬投与期のみ）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル［鼻噴霧，1 回各鼻腔 1 噴霧 50 µg（12 歳以上 15 歳未満は 25 µg），1 日 2 回，治験薬投与期中の 2018 年 3 月 5 日～4 月 1 日のみ］を併用した。

完了被験者数は，治験薬投与期の完了被験者数を示した。

A1303 試験（Okubo et al. 2006），A1305 試験（Nagakura et al. 2008），A1306 試験（Ogino et al. 2009）では，重症度基準 [2.7.3-Table 6-2，Table 6-3] に照らし，中等症若しくは重症の項目が，全 8 項目中 4 つ以上で，そのうち鼻症状に関する項目（くしゃみ発作，鼻の瘙痒感，鼻汁，鼻閉）が 2 つ以上あるものを中等症以上とした。

A1306 試験のランダム化被験者数は登録被験者数を示した。

オマリズマブの投与量及び投与間隔は，投与前の総 IgE 濃度及び体重に基づき，投与量換算表を用いて決定した。

1 製品開発の根拠

オマリズマブ（遺伝子組換え，ゾレア®）（以下，オマリズマブ）は IgE が病態に関与すると考えられている疾患の治療薬として開発され，これまでに，気管支喘息及び慢性蕁麻疹の治療薬として国内外で承認されている。凍結乾燥製剤及び薬剤充填済みシリンジ製剤の 2 製剤があり，国内では両製剤とも承認されている。本書では，オマリズマブの「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）」の適応症に対する臨床開発で得られたデータを概括する。

1.1 開発の根拠

1.1.1 花粉症の臨床的・病態的特性

花粉症は IgE を介する典型的な I 型アレルギー疾患である。花粉症の主な症状は，発作・反復性のくしゃみ，水様性鼻漏，鼻閉（3 主徴）で，これに加えてしばしば眼のかゆみ，涙目が伴う。病型は「くしゃみ・鼻漏型」と「鼻閉型」，及びこの両方が同程度にみられる「充全型」に分けられる。重症度は，3 主徴である鼻症状の程度によって，軽度，中等症，重症，最重症の 4 つに分類され [2.7.3-1.2.1.1 項]，重症以上とは，「くしゃみ発作の 1 日平均発作回数が 11 回以上」，「1 日平均擤鼻回数が 11 回以上」，若しくは「鼻閉が非常に強く，口呼吸が 1 日のうち，かなりの時間ある」のいずれかを満たした患者と定義されている（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）。

花粉症の症状は，勉強，仕事，家事，睡眠，外出・屋外活動等，日常生活上の支障となり，患者の生活の質（quality of life，QOL）を大きく損なう（Gotoh et al. 2013，南 他 2010）。たとえば，花粉症パネルの登録者のうち，2011 年春に花粉症又はアレルギー性鼻炎の治療のために医療機関を受診し，薬剤を処方された患者約 1600 名を対象としたインターネット調査では，治療前の成人患者の QOL はほとんどの項目で「支障あり」が 5 割を超えていた。項目別では，「勉強・仕事・家事の支障」や「精神集中不良」を問題として挙げた患者が成人では約 7 割にも達し，花粉症患者で労働生産性が低下していることが示された。QOL への影響を総合的に評価すると，日常生活の質が損なわれていると考えている患者の割合（「非常に損なわれている」と「やや損なわれている」の合計）は，成人が 87.9%，小児で 56.6%であり，非常に高い数字であった（大久保, 奥田 2012）。また，花粉症による労働生産性の低下は経済学的な観点でも問題とされており（Cardell et al. 2016，Goetzel et al. 2004），欠勤・遅刻・早退による生産性低下のみを考慮した場合でも，経済損失は約 600 億円と試算され，労働効率の低下による生産性低下を考慮すると経済損失はさらに巨額になる（南 他 2010，川口 他 2001）。重症又は最重症の患者では，鼻・眼症状に加えて全身倦怠感や頭重感といった全身症状も認められるため，QOL の低下及び労働生産性の低下はより顕著で，それによる経済的な損失も大きいと考えられる。

国内の花粉症の有病率は，2008 年に全国の耳鼻咽頭科医及びその家族に対して実施した疫学調査によると 29.8%であり，主因植物であるスギ及びヒノキのうち，特にスギ花粉症は有病率が

26.5%と花粉症患者の大部分を占めている。花粉症の有病率は，同一の方法で実施した 1998 年と上記 2008 年の調査によると，10 年間で約 10%増加している。この増加は主にスギ花粉症有病率が約 10%増加したことによるものであり，近年のスギ花粉飛散量増加に加え，スギに対する感作・発症の若年化及び自然寛解が少ないことが原因と推定されている（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）。治療前の重症度別の花粉症患者割合は，上記 2011 年春の調査によると，成人では最重症が 50.1%，重症が 29.0%，小児では最重症が 34.8%，重症が 32.8%であった（大久保, 奥田 2012）。スギ花粉症は花粉症の大部分を占め，症状が強いことが知られているため，重症又は最重症の花粉症患者の大部分はスギ花粉症に罹患していると推察される。

1.1.2 花粉症に対する既存治療の問題

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版に花粉症の治療目標は明記されていないものの，アレルギー性鼻炎の治療目標のうち花粉症のような季節性疾患に該当するものは，「症状はない，あるいはあってもごく軽度で，日常生活に支障のない状態にもっていくこと」と考える。花粉症に対する治療は抗原の除去と回避（マスク，メガネ）を基本とし，対症療法として薬物療法，長期寛解の可能性があるアレルゲン免疫療法，又は手術療法が行われる。

花粉症治療の主力である対症療法としての薬物療法に関して，鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版では，病型と重症度に基づく治療法の選択を推奨している。重症又は最重症では，鼻噴霧用ステロイド薬と第二世代抗ヒスタミン薬が基本の治療とされ，症状に応じて抗ロイコトリエン薬や点眼用第二世代抗ヒスタミン薬等を組み合わせることとされているものの，2011 年春の調査では，花粉症患者約 1600 名の約 25%は何らかの治療を受けた後も重症度は重症又は最重症であったと報告されている。加えて，成人の 23.2%，小児の 12.8%は治療後も日常生活に支障ありと回答している（大久保, 奥田 2012）。

重症又は最重症の患者では，基本の治療に加えて作用機序・投与経路が異なる数種類の薬剤が必要になることも多く，眼症状を合併する場合は点眼薬も必要となる上に，これらの薬剤は毎日複数回投与しなければならないことから，治療が煩雑であるという問題もある。実際，処方薬に対して重視するポイントとして，患者の約 50%が「長く効く（1 日に使う回数が少ない）」を挙げており，患者が治療スキームの単純化を望んでいることが推察された。さらに，基本の治療 2 剤のうち，鼻噴霧用ステロイド薬はすべての鼻症状に対して効果が高いものの，刺激感，臭い，後鼻漏感等の使用感に対する不満から，内服薬に比べてアドヒアランスが顕著に低いと報告されており，第二世代抗ヒスタミン薬は中枢抑制作用による眠気や，集中力・判断力・作業効率が低下することが問題であると報告されている。これらの問題点は患者が報告する薬物治療全般に対する満足度低下につながっていると考えられる（大久保, 奥田 2012，秋山, 星川 2016，高崎 他 2009，南 他 2010）。

近年注目を集めているアレルゲン免疫療法には皮下療法と舌下療法がある。いずれも長期寛解の可能性がある治療法として期待されているものの，特定の医療機関に 2 年以上にわたって定期

的，頻回に受診しなければならないこと，舌下療法では毎日投与しなければならないことから，寛解前に脱落してしまう患者も少なくなく，また，数年にわたる治療後も寛解しない患者が一定数存在する。加えて，皮下療法ではアナフィラキシーショック等の重大な副作用も報告されている。舌下療法では皮下療法よりも全身性の副作用頻度は低いとされているが，現時点で長期データは得られておらず，依然としてアナフィラキシーショックに対する注意は必要である（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）。また，舌下療法の適応症は 2019 年 4 月時点でスギ花粉症のみであり，他の花粉症に対しては使用できない。

このように，花粉症に対してはさまざまな治療法が市場に供されているものの，これらの既存治療によって症状が十分に管理できない重症又は最重症患者が花粉抗原の種類によらず一定数存在すると考えられる。そのような患者では，QOL や労働生産性が顕著に低下し，ひいては経済的にも多大な損失を被ることになる。また，現行の煩雑な薬物併用療法や薬剤の使用感に対する不満はアドヒアランスの低下をもたらしている。このことから，既存治療で効果不十分な重症又は最重症の花粉症患者に対し，新たな治療法を開発することは臨床上の重要な課題である。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

オマリズマブは，遺伝子組換え技術により創製されたヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体である。オマリズマブは血清中の遊離 IgE に結合し，肥満細胞や好塩基球表面に発現している高親和性 IgE 受容体（High affinity IgE receptor，FcεRI）と IgE との結合を競合的に阻害する（Liu et al. 1995）。オマリズマブの結合部位である Cε3 は IgE の定常領域にあり，オマリズマブは IgE の抗原特異性にかかわらず結合することができる[2.4-1 項]。

花粉症は，花粉特異的 IgE 抗体が肥満細胞，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，花粉抗原とこれらの花粉特異的 IgE 抗体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化学伝達物質が放出された結果，症状を呈する疾患である。オマリズマブは，このアレルギーカスケードの初期反応を阻害するという，既存の花粉症に対する治療薬とは異なる作用機序を有する。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

「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）」を目標適応症とする国内での臨床開発は，1.5 に示したアレルギー性鼻炎に対する臨床開発，その後に承認を取得した小児・成人の気管支喘息に対する臨床開発で得られた知見を最大限に活用し，重症又は最重症のスギ花粉症患者を対象とした第 III 相検証試験（F1301 試験）のみを実施する計画とした。本承認申請での臨床データパッケージには，花粉症患者を対象に国内で実施した以下の 4 試験を含めることとした。このうち，試験対象の重症度が目標適応症と合致する F1301 試験を評価資料とし，その他の試験は参考資料とした（Table 1-1）。各試験の詳細は臨床試験一覧表に示す。

Table 1-1 臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	対象	資料区分
比較対照試験	F1301	国内	有効性 安全性 PK/ PD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症スギ花粉症患者	評価
	A1303	国内	有効性 安全性 PK/ PD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者	参考
	A1305	国内	有効性 安全性 PK/ PD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間比較	中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者	参考
非対照試験	A1306	国内	有効性 安全性 PK/ PD	多施設共同 非盲検 非対照	A1303 試験でオマリズマブが投与された中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者	参考

Source: 5.2

A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験では，重症度基準 [2.7.3-Table 6-2，Table 6-3] に照らし，中等症若しくは重症の項目が，全 8 項目中 4 つ以上で，そのうち鼻症状に関する項目（くしゃみ発作，鼻の瘙痒感，鼻汁，鼻閉）が 2 つ以上あるものを中等症以上とした。

1.2.1.1 実施中の臨床試験

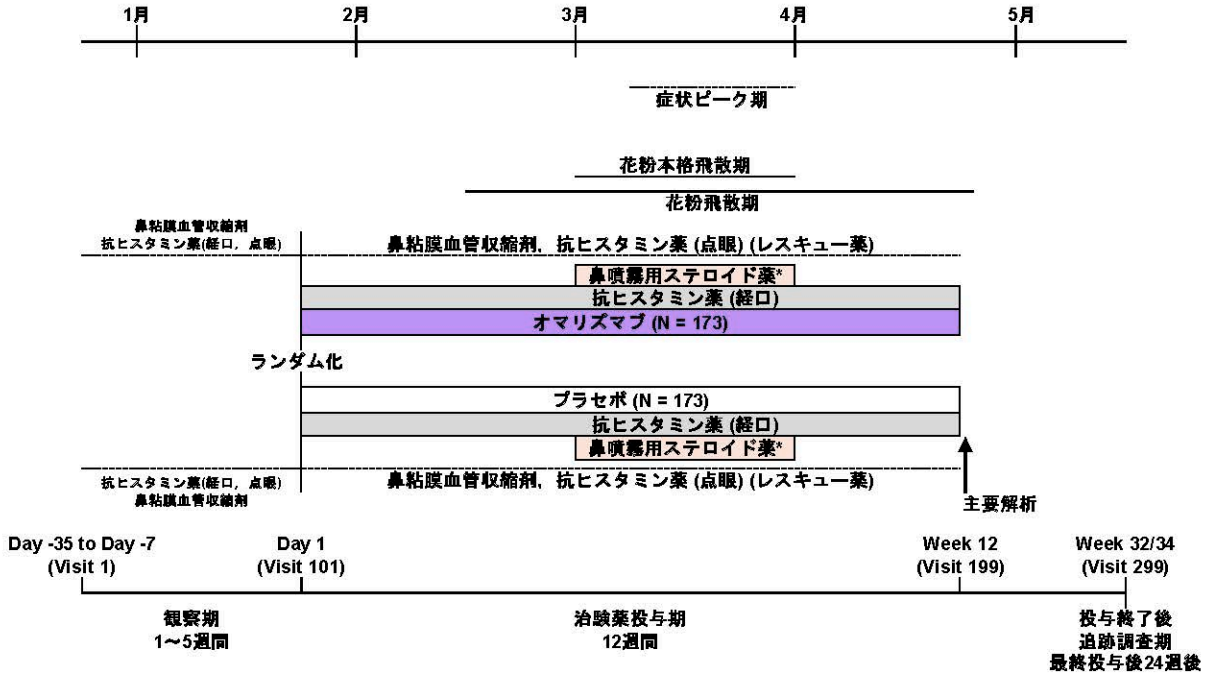
実施中の臨床試験はない。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

第 III 相検証試験（F1301 試験）は，既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症の成人及び青少年患者（年齢 12 歳以上 75 歳未満）を対象に，オマリズマブを標準治療に上乗せ投与したときの有効性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，

プラセボ対照（標準治療に上乗せ），並行群間比較，国内第 III 相試験である。本試験のデザイン（Figure 1-1）は，その妥当性について医薬品医療機器総合機構と「[redacted]相談（オーファン以外）」（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で協議し，決定した。

Figure 1-1　　F1301 試験のデザイン



Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Figure 9-1

*鼻噴霧用ステロイド薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル）の使用期間（3 月 5 日から 4 月 1 日）は，スギ花粉飛散予測に基づき治験依頼者が決定した。

以下に，F1301 試験の試験デザインに関する[redacted]相談（オーファン以外）での主な論点（試験対象集団，併用薬）を示す。なお，用法・用量の設定根拠は 4.2 項，有効性の主要評価項目の設定根拠は[2.7.3-1.2.2 項]に示す。

（1）試験対象集団

花粉飛散開始日や本格花粉飛散期等の詳細な花粉飛散予測及び実測値が公的機関により発表されており，かつ重症又は最重症の患者数が多いスギ花粉症を対象に試験を実施することとした。

既存治療を行っても重症又は最重症の患者を適切に選択するため，選択基準で以下の 2 項目を設定し，両方を満たす患者を組み入れることとした。

- 直近過去 2 年（2016 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，第二世代抗ヒスタミン薬，抗ロイコトリエン薬，抗プロスタグランジン D_2・トロンボキサン A_2 薬の中から 1 剤以上の治療を受けた患者

- 直近過去 1 年（2017 年）のスギ花粉シーズンに，上記の治療を受けたものの，コントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症の症状が 1 週間以上継続した患者

なお，コントロール不十分な重症又は最重症の症状とは，くしゃみ，鼻汁，及び鼻閉のすべての鼻症状が発現し，かつ，そのうちの 1 つ以上の症状について，鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版で規定されるスコア（0～4 点）が 3 点以上であることと定義した。

（2）併用薬

重症又は最重症花粉症に対する薬物療法は，鼻噴霧用ステロイド薬と第二世代抗ヒスタミン薬による治療が基本とされている（1.1.2 項）。したがって，F1301 試験では第二世代抗ヒスタミン薬（フェキソフェナジン塩酸塩）を治験薬投与期の併用薬とし，スギ花粉症状が重症化するスギ花粉本格飛散期には鼻噴霧用ステロイド薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル）を追加で併用することとした。さらに，F1301 試験の対象は重症又は最重症の患者であることから，レスキュー薬として点鼻用血管収縮薬（トラマゾリン塩酸塩）及び点眼用抗ヒスタミン薬（レボカバスチン塩酸塩）を使用可能とした。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

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

2 生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請は，花粉症への適応追加を目的とした承認事項一部変更申請のため，新たに生物薬剤学的評価は実施していない。

3 臨床薬理に関する概括評価

本項では，既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症スギ花粉症患者を対象とした国内第 III 相検証試験（F1301 試験）の PK 及び PD について要約する。

中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）での血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度は成人の気管支喘息承認申請時に報告した（1.13.1-1-気管支喘息 150mg-CTD 2.7.2-2 項）。

3.1 F1301 試験

オマリズマブ又はプラセボを 4 週又は 2 週間隔で反復皮下投与時の規定評価来院日 Day 1（投与前），Day 29（トラフ），Day 57（トラフ）及び Day 85（トラフ），並びに治験薬最終投与から 24 週後の Day 225 又は Day 239 における血清中オマリズマブ濃度，遊離及び総 IgE 濃度を測定した。

血清中オマリズマブ濃度の平均値（± SD）は，Day 29，Day 57 及び Day 85 でそれぞれ 42.6 ± 34.8 µg/mL，54.1 ± 42.3 µg/mL，66.3 ± 49.0 µg/mL であった。最終投与から 24 週後の Day 225/239 では 0.928 ± 1.11 µg/mL に低下した。

血清中遊離 IgE 濃度の平均値（± SD）は，オマリズマブ群では，Day 29，Day 57 及び Day 85 でそれぞれ 21.3 ± 9.80 ng/mL，20.8 ± 10.1 ng/mL，18.6 ± 11.9 ng/mL であり，投与前の濃度 524 ± 531 ng/mL（投与前の血清中総 IgE 濃度に相当）に比べて投与後の各時点の平均で，92.2%～93.1% 低下した。最終投与から 24 週後の Day 225/239 では 1/3 超の検体で定量上限（150 ng/mL）を上回った。プラセボ群では投与前及び投与期間を通して，1/3 超の検体で定量上限を上回った。

血清中総 IgE 濃度は，オマリズマブ群ではオマリズマブ-IgE 複合体形成のため，Day 29，Day 57 及び Day 85 で投与前に比べて平均で約 4 倍の増加を示した。最終投与から 24 週後の Day 225/239 では投与前濃度付近まで低下した。プラセボ群では投与前及び投与期間を通して血清中総 IgE 濃度推移は概ね一定の値を示した。

Table 3-1　　血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（F1301 試験，PK Set）

		オマリズマブ群		プラセボ群	
	規定評価来院日	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
オマリズマブ濃度 (μg/mL)	Day 1，投与前 a)	161	0.00 (0.00)	-	-
	Day 29	159	42.6 (34.8)	-	-
	Day 57	158	54.1 (42.3)	-	-
	Day 85	161	66.3 (49.0)	-	-
	Day 225/239	160	0.928 (1.11)	-	-
遊離 IgE 濃度 (ng/mL)	Day 1，投与前	52*	NR	54*	NR
	Day 29	159	21.3 (9.80)	62*	NR
	Day 57	157	20.8 (10.1)	41*	NR
	Day 85	161	18.6 (11.9)	39*	NR
	Day 225/239	55*	NR	54*	NR
総 IgE 濃度 (ng/mL)	Day 1，投与前	161	524 (531)	175	570 (641)
	Day 29	159	2040 (1620)	175	558 (608)
	Day 57	158	2160 (1660)	173	640 (721)
	Day 85	161	1960 (1480)	175	673 (775)
	Day 225/239	160	702 (639)	173	669 (783)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験 addendum-Table 14.2-3.1a，Table 14.2-3.2a

n：定量可能なサンプル数，-：測定せず
NR：測定可能なサンプル数の 1/3 超で定量上限を上回る場合に NR（not reported here）と示した。
* 定量上限以下の例数を示す。
a) 定量下限未満の濃度値は 0 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
薬物動態解析対象集団（PK Set）は，ランダム化され，治験薬が 1 回以上投与され，かつ評価可能な PK データが 1 時点以上で得られたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬に基づく投与群で解析した。

3.2　　臨床薬理の結論

F1301 試験で重症又は最重症スギ花粉症患者にオマリズマブを投与後，血清中オマリズマブ濃度の増加とともに血清中遊離 IgE 濃度が低下し，トラフ時点での平均値は気管支喘息での用法・用量設定時に目標とした 25 ng/mL（約 10 IU/mL）（4.2 項）を下回った。また，オマリズマブ投与後の血清中総 IgE 濃度は投与前に比べて平均で約 4 倍の増加を示した。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

オマリズマブの花粉症患者に対する有効性の評価には，既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症スギ花粉症患者を対象とした国内第 III 相検証試験（F1301 試験，評価資料）及び中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験，参考資料）の成績を用いた。このうち A1306 試験は，A1303 試験でオマリズマブが投与された被験者を対象に翌シーズンにオマリズマブを再投与した試験であることから，本試験成績はオマリズマブを 2 シーズン連続投与したときの有効性評価に用いた（臨床試験一覧表）。

F1301 試験（評価資料）

本試験は，既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症の成人及び青少年患者（年齢 12 歳以上 75 歳未満）を対象に，オマリズマブを標準治療に上乗せ投与した場合の有効性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照（標準治療に上乗せ），並行群間比較，国内第 III 相試験である（Figure 1-1）。本試験は日本の関東地域で実施した。

目標被験者数は 346 名とした。治験薬投与開始日（Day 1）に適格な被験者は，オマリズマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けられた。ランダム化層別因子は，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症の有無，及び治験薬投与開始時のスギ花粉症の症状の有無とした（用語の定義一覧）。

治験薬の用量（75～600 mg）及び投与間隔（2 週間隔投与又は 4 週間隔投与）は，既承認の投与量換算表（Table 4-1）を用いて，ベースラインの血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき決定し，治験薬を計 6 回（2 週間隔投与の場合）又は計 3 回（4 週間隔投与の場合）皮下注射した。治験薬投与開始期間は，オマリズマブの効果発現に要する期間（Lin et al. 2004），2018 年のスギ花粉飛散予測，目標被験者数である 346 名に治験薬を投与することが可能となる期間を考慮し，2018 年 1 月 19 日～2 月 10 日と設定した。治験薬投与期（12 週間）はフェキソフェナジン塩酸塩（経口，1 回 60 mg，1 日 2 回）を，また，治験薬投与期中の 3 月 5 日から 4 月 1 日はフルチカゾンプロピオン酸エステル［鼻噴霧，1 回各鼻腔 1 噴霧 50 µg（12 歳以上 15 歳未満は 25 µg），1 日 2 回］を，いずれも症状にかかわらず使用することとした。さらに，観察期中及び治験薬投与期中ともに，鼻症状・眼症状に対するレスキュー薬として，治験実施計画書で指定された薬剤［フェ

キソフェナジン塩酸塩（観察期のみ），トラマゾリン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩］（4.1.2.1 項）の使用を可能とした。

A1303 試験（参考資料）

A1303 試験は，中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者（20 歳以上 65 歳未満）を対象に，オマリズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較検討することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国内第 II 相試験である。

治験薬投与期開始日に適格な被験者は，オマリズマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けられた。治験薬の用量（150～375 mg）及び投与間隔（2 週間隔投与又は 4 週間隔投与）は，観察期に測定された血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき，投与量換算表を用いて決定された。治験薬投与期間は 12 週間で，治験薬はスギ花粉飛散開始予想日の 4 週間前までに投与を開始し，計 6 回（2 週間隔投与の場合）又は計 3 回（4 週間隔投与の場合）皮下注射した。被験者は，レスキュー薬として，観察期中及び治験薬投与期中ともに，指定された薬剤［フマル酸クレマスチン（経口），クロモグリク酸ナトリウム（点鼻液，点眼液），硝酸ナファゾリン（点鼻液）］に限り使用できた（5.3.5.1-2-A1303 試験-9 項）。

A1305 試験（参考資料）

A1305 試験は，中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者（20 歳以上 65 歳未満）を対象に，トシル酸スプラタストに対するオマリズマブの非劣性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間比較，国内第 III 相試験である。試験対象集団，試験デザインは A1303 試験と同様であった（5.3.5.1-3-A1305 試験-9 項）。

A1306 試験（参考資料）

A1306 試験は，A1303 試験でオマリズマブが投与された被験者を対象に，オマリズマブを 2 シーズン連続投与したときの安全性を検討することを目的とした多施設共同，非盲検，非対照，国内第 III 相試験である。本試験では探索的に，オマリズマブを 2 シーズン連続投与したときの有効性も検討した（5.3.5.2-1-A1306 試験-9 項）。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，F1301 試験で用いた有効性の評価項目及び統計解析手法を示す。これらの詳細は「2.7.3 臨床的有効性の概要」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2.1 評価項目

鼻症状，眼症状

被験者は，鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）及び眼症状（眼のかゆみ，涙目）を評価し，定義 [2.7.3-1.2.1.1 項] に従って，該当する重症度スコア（いずれも 0～4 点，スコアが高いほど重症度が高い）を電子日誌に毎日 1 回記録した。

併用薬及びレスキュー薬の使用

被験者は，併用薬及びレスキュー薬の使用状況を電子日誌に毎日 1 回記録した。使用した各薬剤には，Medication Score（フルチカゾンプロピオン酸エステルは 1 日あたり 2 点，その他の薬剤は 1 日あたり 1 点）が付与された [2.7.3-1.2.1.2 項]。

日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）

JRQLQ No.1 [2.7.3-Figure 6-1] は，国内のアレルギー性鼻炎の標準的な QOL 調査票である（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）。被験者は評価来院の診察前に，JRQLQ No.1 を用いて直近 1～2 週間で最もひどかった鼻眼 6 症状（水っぱな，くしゃみ，鼻づまり，鼻のかゆみ，眼のかゆみ，涙目）の程度（パート I），これらの症状による QOL への影響度（パート II），及び総括的状態（パート III）を 5 段階（0～4 点，スコアが大きいほど重症あるいは影響度が大きいことを示す）で評価し，質問票に記入した。

日常生活の支障度

被験者は，日常生活（仕事，勉学，家事，睡眠，外出等）の支障度を 5 段階（0～4 点，点数が大きいほど支障度が高い）で評価し，電子日誌に毎日 1 回記録した。

日常生活に及ぼす影響の調査アレルギー編（WPAI-AS）

被験者は評価来院の診察前に，「日常生活に及ぼす影響の調査アレルギー編（WPAI-AS）」（Reilly et al. 1996）[2.7.3-Figure 6-2] を用いて過去 1 週間の労働又は勉学に関する質問と日常生活への影響の質問に回答し，調査票に記入した。結果は，労働／勉学時間損失率，労働／勉学能率低下率，全般労働／勉学障害率，日常生活障害率（%）で表され [2.7.3-Table 1-10]，この数値が大きいほど，仕事又は学習の生産性が低く，日常生活の支障度が高いことを示す。

4.1.2.2 主要評価項目

主要評価項目は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値とした。Nasal Symptom Score は 3 つの鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）スコアの 1 日の合計（範囲：0～12 点）であり，アレルギー性鼻炎を対象とした国内臨床試験で標準的に用いられている指標である（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）。症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の和を記録のある日数で除した値とした。症状ピーク期の定義及びその特定方法は用語の定義一覧に示した。

4.1.2.3 副次評価項目

副次評価項目は以下の項目とし，これらの定義は [2.7.3-Table 1-10] に示した。症状ピーク期の評価来院の定義は用語の定義一覧に示した。

- 症状ピーク期の鼻症状に関連する評価項目
  - 各鼻症状（くしゃみ，鼻汁，及び鼻閉）の重症度スコアの平均値（範囲：0～4 点）

- すべての鼻症状が軽度以下（重症度スコアが 0 又は 1）であった日数
- 完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者割合
- 鼻症状レスキュー薬不使用日数
- 鼻症状レスキュー薬の総使用回数
- Nasal Symptom Medication Score（Nasal Symptom Score 並びに鼻症状の併用薬及びレスキュー薬の Medication Score の合計点）の平均値（範囲：0～16 点）
- 鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0～1 点）
- すべての鼻症状の重症度が軽度以下かつ鼻症状レスキュー薬不使用であった日数

- 症状ピーク期の眼症状に関連する評価項目
  - Ocular Symptom Score［2 つの眼症状（眼のかゆみ，涙目）のスコアの合計（範囲：0～8 点）］の平均値
  - 各眼症状（眼のかゆみ及び涙目）の重症度スコアの平均値（範囲：0～4 点）
  - すべての眼症状が軽度以下（重症度スコアが 0 又は 1）であった日数
  - 眼症状レスキュー薬不使用日数
  - 眼症状レスキュー薬の総使用回数
  - Ocular Symptom Medication Score（Ocular Symptom Score 並びに眼症状の併用薬及びレスキュー薬の Medication Score の合計点）の平均値（範囲：0～10 点）
  - 眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0～1 点）
- 症状ピーク期の鼻眼症状に関連する評価項目
  - Nasal Ocular Symptom Score（Nasal Symptom Score 及び Ocular Symptom Score の合計点）の平均値（範囲：0～20 点）
  - 鼻眼症状レスキュー薬不使用日数
  - Nasal Ocular Symptom Medication Score（Nasal Ocular Symptom Score 並びに鼻眼症状の併用薬及びレスキュー薬の Medication Score の合計点）の平均値（範囲：0～25 点）
  - 鼻眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0～2 点）
- QOL に関連する評価項目
  - 症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア
    - パート I：鼻眼 6 症状のスコアの平均値
    - パート II：症状による QOL への影響度の質問 17 項目の平均値
      - 6 ドメイン：日常生活，戸外活動，社会生活，睡眠，身体，精神生活のそれぞれに該当する質問の平均値
    - パート III：総括的状態のスコア
- 日常生活及び労働生産性に及ぼす影響に関連する評価項目
  - 症状ピーク期の日常生活の支障度スコアの平均値（範囲：0～4 点）

4.1.2.4 主な探索的評価項目

- 日常生活及び労働生産性に及ぼす影響に関連する評価項目
  - 症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS
    - 労働／勉学時間損失率（%）
    - 労働／勉学能率低下率（%）
    - 全般労働／勉学障害率（%）
    - 日常生活障害率（%）

4.1.2.5 統計解析

4.1.2.5.1 解析対象

人口統計学的特性及び疾患特性の解析対象集団は，ランダム化集団（RAN）とした。RAN にはランダム化されたすべての被験者を含め，治験薬投与の有無は問わなかった。

有効性の解析対象集団は，最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）とした。FAS にはランダム化されたすべての被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与された被験者を含めた。

4.1.2.5.2 解析方法

主要評価項目

主要評価項目の主要解析では，オマリズマブを標準治療に上乗せ投与したときの標準治療に対する優越性を，以下の仮説に基づき両側有意水準 5%で検証した。

H0：症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値にオマリズマブ群とプラセボ群で差がない

H1：症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値にオマリズマブ群とプラセボ群で差がある

本解析では，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象とし，投与群及びランダム化層別因子をモデルに含めた分散分析を用いて，症状ピーク期の Nasal Symptom Score 平均値について，各投与群の最小二乗平均，最小二乗平均の投与群間差及びその 95%信頼区間，並びに p 値を層の重みを考慮して算出した。

また，主要評価項目の部分集団解析では，人口統計学的特性及び疾患特性別に，主要評価項目の主要解析と同じ分散分析モデルを用いて，各投与群の最小二乗平均，最小二乗平均の投与群間差，及びその 95%信頼区間を層の重みを考慮して算出した。ただし，部分集団がランダム化層別因子に含まれる場合は，その因子を分散分析モデルから除外した[2.7.3-1.2.5 項]。

副次評価項目

副次評価項目（4.1.2.3 項）の解析対象集団は，症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコアは FAS とし，その他は主要評価項目の主要解析の対象集団とした。いずれの副次評価項目も欠測値は補完せず [2.7.3-1.2.4.1 項]，多重性の調整は行わなかった。

症状ピーク期の各種スコアの平均値は，主要評価項目の主要解析と同じ分散分析モデルを用いて，各投与群の最小二乗平均，最小二乗平均の投与群間差及びその 95%信頼区間を層の重みを考慮して算出した。

症状ピーク期に症状が軽度以下であった日数，レスキュー薬不使用日数，及びレスキュー薬の総使用回数は，記述統計量を算出した。これらの評価項目の群間比較では，ランダム化層別因子による層別 Hodges-Lehmann 法を用いて中央値の投与群間差及びその 95%信頼区間を推定し，ランダム化層別因子による層別 Wilcoxon 順位和検定（van Elteren）を両側有意水準 5%で実施した。また，症状ピーク期の症状が軽度以下であった日数は，2 日ごとの日数カテゴリー別に該当被験者数及び被験者割合を算出した。症状ピーク期に完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者は，Nasal Symptom Score が症状ピーク期 30 日中 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が軽度以下であった被験者と定義し，解析対象集団に対するこれらの被験者割合を算出した。この割合の群間比較では，投与群及びランダム化層別因子を因子とするロジスティック回帰モデルを用いて，オッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。なお，準完全分離により推定できなかったため，罰則付最尤法に基づく Firth 法を適用して推定した。

症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコアは，主要評価項目の主要解析と同じ分散分析モデルを用いて，3 パート及びパート II の 6 ドメインのスコアの各投与群の最小二乗平均，最小二乗平均の投与群間差及びその 95%信頼区間を層の重みを考慮して算出した。

探索的評価項目

症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS は，FAS を対象に主要評価項目の主要解析と同じ分散分析モデルを用いて各投与群の最小二乗平均を層の重みを考慮して算出した。労働時間損失率，労働能率低下率，全般労働障害率及び日常生活障害率の群間比較では，最小二乗平均の投与群間差及びその 95%信頼区間を層の重みを考慮して算出した。就学している被験者数が少なかったため，勉学時間損失率，勉学能率低下率，全般勉学障害率の群間比較は実施しなかった。

4.2 用法・用量設定の根拠（F1301 試験）

花粉症は既承認の適応症である気管支喘息と同じ I 型アレルギー疾患であることから，F1301 試験では，気管支喘息に対して国内で承認されている投与量換算表（Table 4-1）を用いて投与量及び投与間隔を決定する計画とした。

当該投与量換算表は，I 型アレルギー疾患である季節性及び通年性アレルギー性鼻炎，並びにアレルギー性喘息を有する患者を対象とした外国の臨床試験の結果に基づき作成された。具体的には，これらの臨床試験結果から血清中遊離 IgE 濃度を平均 25 ng/mL 以下に維持することで十分な臨床効果が得られることが示されたことから，バイオアベイラビリティ試験の結果も踏まえ，至適用量は皮下投与で 0.008 mg/kg/[IU/mL]/2 週とした。さらに，1 回あたりの投与量を 20 mg/kg 未満，かつ 600 mg 以下とし，4 週又は 2 週間隔で投与するよう作成した[1.13.1-3-小児気管支喘息-CTD 1.8.2]。

オマリズマブの PK／PD プロファイルは，疾患，人種，年齢によらず同様であることが確認されている[2.7.2-3.1 項]。実際，中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，投与量換算表を用いてオマリズマブを投与した国内臨床試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）で，オマリズマブ群の血清中遊離 IgE 濃度の中央値は治験薬投与開始から 2～4 週後以降，目標値である 25 ng/mL 以下で推移すること，及びオマリズマブ投与時の有効性及び安全性が示された。

これらのことから，既承認の投与量換算表を用いることは妥当であると判断した。

Table 4-1　　投与量換算表（mg/回）

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

白塗り部分：4週間隔投与，網かけ部分：2週間隔投与

4.3　既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症患者に対するオマリズマブの有効性（F1301 試験）

4.3.1　被験者の内訳

スクリーニングされた 528 名中 337 名（オマリズマブ群 162 名，プラセボ群 175 名，以下同順）がランダム化された。このうち 33 名（15 名，18 名）は，観察期に鼻噴霧用ステロイド薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル）の使用記録があったものの，実際には使用された事実はなく組入れに問題ないことを治験責任医師が確認し，ランダム化された。ランダム化された 337 名中 336 名（161 名，175 名）に治験薬が 1 回以上投与され，330 名（158 名，172 名）が治験薬投与期を完了した。治験薬投与期に中止した被験者は 7 名（4 名，3 名）であり，試験全体で 2 名以上に認められた主な中止理由は有害事象（2 名，0 名）及び効果不十分（0 名，2 名）であった。治験薬投与期の完了又は中止後，ランダム化された被験者のうち 2 名（1 名，1 名）を除く全員が追跡調査期に移行し，このうち 1 名（1 名，0 名）を除く全員が追跡調査期を完了した。ランダム化された 337 名が RAN に含まれ，このうち治験薬が 1 回以上投与された 336 名が FAS の対象となった（2.7.3-3.1.2 項）。

治験実施計画書の逸脱は RAN の 75 名（22.3%）に認められ，逸脱が認められた被験者割合は投与群間で同程度であった。ランダム化後の治験薬未投与がオマリズマブ群の 1 名に，ランダム化層別因子の IRT 誤入力が 8 名（3 名，5 名）に報告された。治験薬投与期の鼻症状レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩）の未処方は 1 施設の 20 名（5 名，15 名）に報告された。また，オマリズマブ群の 1 名は，Day 9 に盲検下スタッフが投与群情報を知ることができる状況となったため，Day 25 に治験薬投与期を中止した（2.7.3-3.1.3 項）。

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

RAN での人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。

被験者は全員日本人であった。平均年齢は 41.6 歳であり，15 歳未満の被験者割合は 3.0%（10 名），65 歳以上の被験者割合は 5.9%（20 名）であった。性別は男性が 41.8%であり，平均体重は 60.7 kg であった。スギ花粉症の罹患期間の中央値は 14.6 年であり，スギ花粉症に関連する合併症ではアレルギー性結膜炎（72.4%）が最も多かった。前スギ花粉シーズン（2017 年）の重症度は，プラセボ群の中等症 1 名（組入れ基準の逸脱）を除く全被験者が重症又は最重症であり，病型はくしゃみ及び鼻漏型（68.5%）が最も多かった。直近のスギ花粉 2 シーズンに使用したスギ花粉症治療薬のうち，鼻噴霧用ステロイド薬はプラセボ群の 1 名（前シーズン未使用，組入れ基準の逸脱）を除く全被験者で両シーズンに使用されており，第二世代抗ヒスタミン薬はほとんどの被験者（> 98%）で両シーズンに使用されていた。すべての被験者はスギ花粉初観測日から治験薬投与開始までの間にスギ花粉症の症状を発現しており，ほとんどの被験者（99.1%）は治験薬の投与開始日を含む投与開始前 3 日間のうち 1 日以上でスギ花粉症症状を呈していた（2.7.3-3.1.4 項）。

4.3.3 鼻症状の改善

（1）症状ピーク期の鼻症状スコアの平均値

症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（主要評価項目）

症状ピーク期はデータベース固定前に盲検下で 2018 年 2 月 23 日～3 月 24 日（30 日間）に決定した（5.3.5.1-1-F1301 試験-11.4.1 項）。FAS のうち，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上であり，主要評価項目の主要解析の対象となった被験者は，オマリズマブ群が 161 名中 158 名，プラセボ群が 175 名中 174 名であった。

主要評価項目である症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値の群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）は−1.03（−1.44，−0.62）［最小二乗平均（95%信頼区間）］であり，群間に有意な差が認められたことから（$p < 0.001$）（Table 4-2），オマリズマブを標準治療に上乗せ投与したときの標準治療に対する優越性が検証された。また，この群間差は臨床的に重要と判断されている値（0.87）を超えたことから，オマリズマブによる鼻症状改善効果は臨床的にも意味があると考える（Higaki et al. 2013，岡野 2013）。

症状ピーク期の各鼻症状の重症度スコアの平均値（副次評価項目）

症状ピーク期のくしゃみ，鼻汁，鼻閉の重症度スコアの平均値の群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）［最小二乗平均（95%信頼区間）］は，それぞれ−0.40（−0.54，−0.26），−0.34（−0.51，−0.16），−0.29（−0.45，−0.13）であった（Table 4-2）。いずれの鼻症状も，投与群間差は臨床的にも意味があると考える（Higaki et al. 2013，岡野 2013）。

Table 4-2　　症状ピーク期の鼻症状スコア（F1301 試験，FAS）

				Difference			
Treatment	n	LS mean	SE	LS mean	SE	95%CI	p-value
Nasal Symptom Score の平均値							
オマリズマブ群 (N = 161)	158	3.66	0.151	−1.03	0.209	(−1.44, −0.62)	< 0.001 *
プラセボ群 (N = 175)	174	4.69	0.144				
くしゃみの重症度スコアの平均値							
オマリズマブ群 (N = 161)	158	1.15	0.053	−0.40	0.073	(−0.54, −0.26)	−
プラセボ群 (N = 175)	174	1.56	0.050				
鼻汁の重症度スコアの平均値							
オマリズマブ群 (N = 161)	158	1.46	0.063	−0.34	0.088	(−0.51, −0.16)	−
プラセボ群 (N = 175)	174	1.79	0.060				
鼻閉の重症度スコアの平均値							
オマリズマブ群 (N = 161)	158	1.05	0.058	−0.29	0.081	(−0.45, −0.13)	−
プラセボ群 (N = 175)	174	1.34	0.056				

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1.4

LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

* 両側有意水準 5%で有意

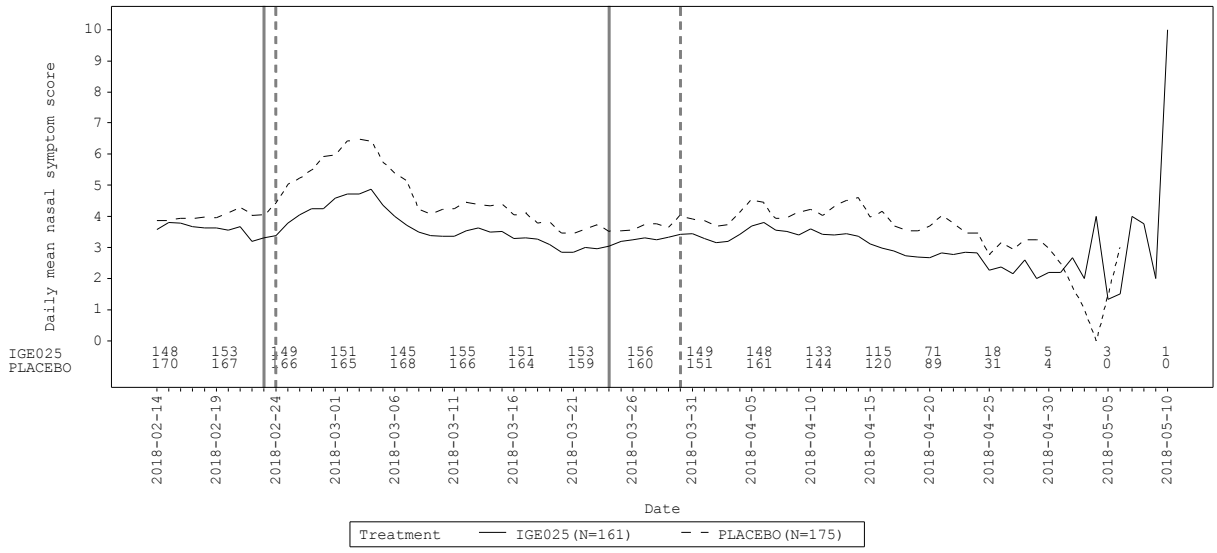
本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

Nasal Symptom Score は 3 つの鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）スコアの 1 日の合計

スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の 1 日平均値の推移

Nasal Symptom Score の 1 日平均値は，症状ピーク期及びスギ花粉本格飛散期を通してプラセボ群に比べてオマリズマブ群で一貫して低かった（Figure 4-1）。また，スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の平均値（算術平均）も，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-4.6）。

Figure 4-1　スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の 1 日平均値の推移（F1301 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Figure 14.2-1.2

スギ花粉飛散期：2018 年 2 月 14 日～5 月 10 日

スギ花粉本格飛散期：2018 年 2 月 24 日～3 月 30 日（縦点線）

症状ピーク期：2018 年 2 月 23 日～3 月 24 日（縦実線）

鼻噴霧用ステロイド薬併用期間：2018 年 3 月 5 日～4 月 1 日

Nasal Symptom Score の 1 日平均値は，各評価日に Nasal Symptom Score の記録のある FAS の被験者を対象に算出した。

（2）症状ピーク期のすべての鼻症状が軽度以下であった日数（副次評価項目）

症状ピーク期（30 日間）のすべての鼻症状が軽度以下であった日数の中央値は，プラセボ群（10.0 日）に比べてオマリズマブ群（15.0 日）で多く，層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の群間差（95%信頼区間）は 3.0（1.0，5.0）日であった（p = 0.005，van Elteren 法）（Table 4-3）。また，オマリズマブ群の症状ピーク期にすべての鼻症状が軽度以下であった日数が 25 日以上であった被験者割合は，プラセボ群の 2 倍を上回った（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-1.3.3）。

Table 4-3　症状ピーク期のすべての鼻症状が軽度以下であった日数（F1301 試験，FAS）

			Difference			
Treatment	n	median	Hodges-Lehmann estimate	SE	95%CI	p-value
オマリズマブ群 (N = 161)	158	15.0	3.0	1.02	(1.0, 5.0)	0.005
プラセボ群 (N = 175)	174	10.0				

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.3.1

SE = 標準誤差，CI = 信頼区間，

本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

すべての鼻症状が軽度以下とは，3 つの鼻症状スコアがすべて 0 又は 1 であることと定義した。

（3）症状ピーク期に完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者割合（副次評価項目）

症状ピーク期に完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者割合は，プラセボ群（2.3%）に比べてオマリズマブ群（8.2%）で高く，ロジスティック回帰モデルを用いて推定した投与群間のオッズ比（オマリズマブ群／プラセボ群）は 3.43（95%信頼区間：1.21，9.75）であった（Table 4-4）。

Table 4-4　症状ピーク期に完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者割合（F1301 試験，FAS）

Treatment	n/M (%)	Odds ratio	95%CI
オマリズマブ群 (N = 161)	13/158 (8.2)	3.43	(1.21, 9.75)
プラセボ群 (N = 175)	4/174 (2.3)		

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.5

M = 症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者数

CI = 信頼区間

Nasal Symptom Score が症状ピーク期（30 日間）に 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が軽度以下（3 つの鼻症状スコアがすべて 0 又は 1）であった被験者を，症状ピーク期に完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者と定義し，主要評価項目の主要解析の対象集団（M）に対するこれらの被験者割合を算出した。

（4）症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の不使用日数（副次評価項目）

症状ピーク期（30 日間）の鼻症状レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩）不使用日数の中央値は，プラセボ群（23.5 日）に比べてオマリズマブ群（27.0 日）で多く，層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%信頼区間）は 1.5（0.0，3.5）日であった（p = 0.011，van Elteren 法）（Table 4-5）。

Table 4-5　症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の不使用日数（F1301 試験，FAS）

			Difference			
Treatment	n	median	Hodges-Lehmann estimate	SE	95%CI	p-value
オマリズマブ群 (N = 161)	158	27.0	1.5	0.89	(0.0, 3.5)	0.011
プラセボ群 (N = 175)	174	23.5				

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.3.3

SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

（5）症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の総使用回数（副次評価項目）

症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩）の総使用回数の中央値は，プラセボ群（6.0 回）に比べてオマリズマブ群（1.0 回）で少なく，層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%信頼区間）は−2.0（−4.5，0.0）回であった（p = 0.006，van Elteren 法）（Table 4-6）。

Table 4-6　　症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の総使用回数（F1301 試験，FAS）

			Difference			
Treatment	n	median	Hodges-Lehmann estimate	SE	95%CI	p-value
オマリズマブ群 (N = 161)	158	1.0	−2.0	1.15	(−4.5, 0.0)	0.006
プラセボ群 (N = 175)	174	6.0				

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.3.5

SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

（6）その他の鼻症状に関連する評価項目（副次評価項目）

その他，鼻症状に関連する評価項目として，症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値，鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値，及び症状ピーク期にすべての鼻症状が軽度以下かつ鼻症状レスキュー薬不使用であった日数を評価した。いずれの評価項目も一貫して，プラセボ群に比べてオマリズマブ群の結果は良好であった[2.7.3-3.2.2.1 項]。

4.3.4　　眼症状の改善

（1）症状ピーク期の眼症状スコアの平均値

症状ピーク期の Ocular Symptom Score の平均値（副次評価項目）

症状ピーク期の Ocular Symptom Score の平均値の群間差（オマリズマブ群 – プラセボ群）は −0.87（−1.18，−0.55）［最小二乗平均（95%信頼区間）］であった（$p < 0.001$）（Table 4-7）。この投与群間差は臨床的にも意味があると考える（Higaki et al. 2013，岡野 2013）。

症状ピーク期の各眼症状の重症度スコアの平均値（副次評価項目）

症状ピーク期の眼のかゆみ，涙目の重症度スコアの平均値の群間差（オマリズマブ群 – プラセボ群）は，それぞれ−0.47（−0.63，−0.30），−0.40（−0.57，−0.23）［最小二乗平均（95%信頼区間）］であった（Table 4-7）。いずれの眼症状スコアも，投与群間差は臨床的にも意味があると考える（Higaki et al. 2013，岡野 2013）。

Table 4-7　　症状ピーク期の眼症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS）

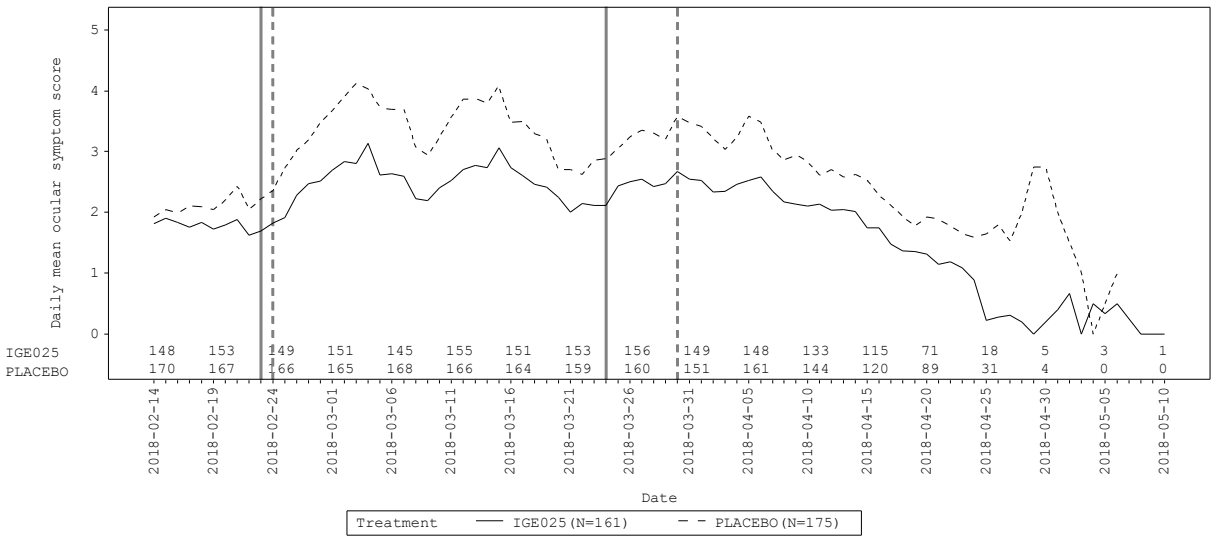
				Difference			
Treatment	n	LS mean	SE	LS mean	SE	95%CI	p-value
Ocular Symptom Score の平均値							
オマリズマブ群 (N = 161)	158	2.45	0.115	−0.87	0.159	(−1.18, −0.55)	< 0.001
プラセボ群 (N = 175)	174	3.32	0.110				
眼のかゆみの重症度スコアの平均値							
オマリズマブ群 (N = 161)	158	1.47	0.061	−0.47	0.084	(−0.63, −0.30)	−
プラセボ群 (N = 175)	174	1.94	0.058				
涙目の重症度スコアの平均値							
オマリズマブ群 (N = 161)	158	0.98	0.063	−0.40	0.087	(−0.57, −0.23)	−
プラセボ群 (N = 175)	174	1.38	0.060				

Source：5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.1，Table 14.2-2.1.5
LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間
本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。
Ocular Symptom Score は 2 つの眼症状（眼のかゆみ，涙目）スコアの 1 日の合計

スギ花粉飛散期の Ocular Symptom Score の 1 日平均値の推移

Ocular Symptom Score の 1 日平均値は，症状ピーク期及びスギ花粉本格飛散期を通してプラセボ群に比べてオマリズマブ群で一貫して低かった（Figure 4-2）。

Figure 4-2　　スギ花粉飛散期の Ocular Symptom Score の 1 日平均値の推移（F1301 試験，FAS）



Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Figure 14.2-2.6
スギ花粉飛散期：2018 年 2 月 14 日～5 月 10 日
スギ花粉本格飛散期：2018 年 2 月 24 日～3 月 30 日（縦点線）
症状ピーク期：2018 年 2 月 23 日～3 月 24 日（縦実線）
鼻噴霧用ステロイド薬併用期間：2018 年 3 月 5 日～4 月 1 日
Ocular Symptom Score の 1 日平均値は，各評価日に Nasal Symptom Score の記録のある FAS の被験者を対象に算出した。

（2）症状ピーク期のすべての眼症状が軽度以下であった日数（副次評価項目）

症状ピーク期（30 日間）のすべての眼症状が軽度以下であった日数の中央値は，プラセボ群（6.0 日）に比べてオマリズマブ群（12.0 日）で多く，層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の群間差（95%信頼区間）は 4.0（2.0，6.5）日であった（p＜0.001，van Elteren 法）（Table 4-8）。また，オマリズマブ群の症状ピーク期にすべての眼症状が軽度以下であった日数が 25 日以上であった被験者割合は，プラセボ群の 2 倍を上回った（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-1.3.3）。

Table 4-8　症状ピーク期のすべての眼症状が軽度以下であった日数（F1301 試験，FAS）

			Difference			
Treatment	n	median	Hodges-Lehmann estimate	SE	95%CI	p-value
オマリズマブ群 (N = 161)	158	12.0	4.0	1.15	(2.0, 6.5)	＜0.001
プラセボ群 (N = 175)	174	6.0				

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.3.2

SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

すべての眼症状が軽度以下とは，2 つの眼症状スコアがすべて 0 又は 1 であることと定義した。

（3）症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の不使用日数（副次評価項目）

症状ピーク期（30 日間）の眼症状レスキュー薬（レボカバスチン塩酸塩）不使用日数の中央値は，プラセボ群（11.0 日）に比べてオマリズマブ群（16.0 日）で多く，層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%信頼区間）は 2.0（0.0，4.8）日であった（p = 0.074，van Elteren 法）（Table 4-9）。

Table 4-9　症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の不使用日数（F1301 試験，FAS）

			Difference			
Treatment	n	median	Hodges-Lehmann estimate	SE	95%CI	p-value
オマリズマブ群 (N = 161)	158	16.0	2.0	1.21	(0.0, 4.8)	0.074
プラセボ群 (N = 175)	174	11.0				

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.3.3

SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

（4）症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の総使用回数（副次評価項目）

症状ピーク期の眼症状レスキュー薬（レボカバスチン塩酸塩）の総使用回数の中央値は，プラセボ群（28.5 回）に比べてオマリズマブ群（18.5 回）で少なかった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%信頼区間）は−7.0（−12.0，−1.0）回であった（p = 0.012，van Elteren 法）（Table 4-10）。

Table 4-10　　症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の総使用回数（F1301 試験，FAS）

			Difference			
Treatment	n	median	Hodges-Lehmann estimate	SE	95%CI	p-value
オマリズマブ群 (N = 161)	158	18.5	−7.0	2.81	(−12.0, −1.0)	0.012
プラセボ群 (N = 175)	174	28.5				

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.3.5

SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

（5）その他の眼症状に関連する評価項目（副次評価項目）

その他，眼症状に関連する評価項目として，症状ピーク期の Ocularl Symptom Medication Score の平均値，及び眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値を評価した。いずれの評価項目も一貫して，プラセボ群と比べてオマリズマブ群の結果は良好であった[2.7.3-3.2.2.2 項]。

4.3.5　　鼻眼症状の改善

鼻眼症状に関連する項目として，症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Score の平均値，鼻眼症状レスキュー薬不使用日数，Nasal Ocular Symptom Medication Score の平均値，鼻眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値を評価した。いずれの評価項目も一貫して，プラセボ群と比べてオマリズマブ群の結果は良好であった（2.7.3-3.2.2.3 項）。

4.3.6　　QOL の改善

症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア（副次評価項目）

JRQLQ No.1 スコアは，スコアが低いほど軽症又は影響度が小さいことを示す。症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコアの最小二乗平均は，3 パート（パート I；鼻眼 6 症状，パート II；QOL への影響度，パート III；総括的状態）及びパート II の 6 ドメイン（日常生活，戸外活動，社会生活，睡眠，身体，精神生活）のいずれも一貫してプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった（Table 4-11）。パート II スコアの最小二乗平均の投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）は−0.51 であり，臨床的に意味があると考える（Higaki et al. 2013，岡野 2013）。

Table 4-11　　症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア（F1301 試験，FAS）

Part					Difference		
Domain	Treatment	n	LS mean	SE	LS mean	SE	95%CI
パート I (鼻眼 6 症状)	オマリズマブ群 (N = 161)	160	1.27	0.062	−0.50	0.086	(−0.66, −0.33)
	プラセボ群 (N = 175)	175	1.76	0.059			
パート II (QOL への影響度)	オマリズマブ群 (N = 161)	160	0.70	0.067	−0.51	0.093	(−0.69, −0.33)
	プラセボ群 (N = 175)	175	1.20	0.064			
日常生活スコア	オマリズマブ群 (N = 161)	160	0.78	0.069	−0.53	0.096	(−0.72, −0.34)
	プラセボ群 (N = 175)	175	1.31	0.066			

Part					Difference		
Domain	Treatment	n	LS mean	SE	LS mean	SE	95%CI
戸外活動スコア	オマリズマブ群 (N = 161)	160	0.78	0.082	−0.65	0.113	(−0.87, −0.43)
	プラセボ群 (N = 175)	175	1.43	0.078			
社会生活スコア	オマリズマブ群 (N = 161)	160	0.54	0.067	−0.43	0.093	(−0.61, −0.24)
	プラセボ群 (N = 175)	175	0.97	0.064			
睡眠スコア	オマリズマブ群 (N = 161)	160	0.70	0.080	−0.39	0.110	(−0.61, −0.17)
	プラセボ群 (N = 175)	175	1.09	0.076			
身体スコア	オマリズマブ群 (N = 161)	160	0.77	0.081	−0.47	0.112	(−0.69, −0.25)
	プラセボ群 (N = 175)	175	1.25	0.077			
精神生活スコア	オマリズマブ群 (N = 161)	160	0.63	0.072	−0.52	0.100	(−0.71, −0.32)
	プラセボ群 (N = 175)	175	1.14	0.069			
パート III (総括的状態)	オマリズマブ群 (N = 161)	160	1.6	0.08	−0.6	0.10	(−0.8, −0.4)
	プラセボ群 (N = 175)	175	2.2	0.07			

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.6.1

LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

4.3.7 日常生活に及ぼす影響及び労働生産性の改善

（1）症状ピーク期の日常生活の支障度スコアの平均値（副次評価項目）

日常生活の支障度スコアは，スコアが低いほど支障度が小さいことを示す。症状ピーク期の日常生活の支障度スコアの平均値（最小二乗平均）は，プラセボ群（1.43）に比べてオマリズマブ群（1.09）で低く，群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）は−0.34（−0.48，−0.20）［最小二乗平均（95%信頼区間）］であり，日常生活の支障度はプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった（2.7.3-3.2.2.5 項）。

（2）症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS（探索的評価項目）

症状ピーク期の評価来院時の労働／勉学時間損失率，労働／勉学能率低下率，全般労働／勉学障害率及び日常生活障害率（%）の最小二乗平均は，いずれもプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。群間比較をした労働時間損失率，労働能率低下率，全般労働障害率及び日常生活障害率のうち，労働時間損失率及び労働能率低下率の複合的な指標である全般労働障害率及び日常生活障害率の群間差はいずれも約 14%であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群でスギ花粉症が労働生産性及び日常生活に及ぼす影響は小さかった（Table 4-12）。

Table 4-12　　症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS（F1301 試験，FAS）

Domain					Difference		
Item	Treatment	n	LS mean	SE	LS mean	SE	95%CI
労働／勉学時間損失率 (%)							
i) 労働時間損失率	オマリズマブ群 (N = 161)	121	0.56	0.395	−0.58	0.542	(−1.65, 0.49)
	プラセボ群 (N = 175)	137	1.14	0.371			
iv) 勉学時間損失率*	オマリズマブ群 (N = 161)	16	−0.65	4.310	-	-	-
	プラセボ群 (N = 175)	20	5.52	3.848			
労働／勉学能率低下率 (%)							
ii) 労働能率低下率	オマリズマブ群 (N = 161)	121	23.33	2.378	−13.52	3.266	(−19.95, −7.09)
	プラセボ群 (N = 175)	137	36.84	2.234			
v) 勉学能率低下率	オマリズマブ群 (N = 161)	16	26.10	6.263	-	-	-
	プラセボ群 (N = 175)	20	59.12	5.590			
全般労働／勉学障害率 (%)							
iii) 全般労働障害率	オマリズマブ群 (N = 161)	121	23.49	2.396	−13.61	3.291	(−20.09, −7.13)
	プラセボ群 (N = 175)	137	37.10	2.251			
vi) 全般勉学障害率	オマリズマブ群 (N = 161)	16	25.78	6.382	-	-	-
	プラセボ群 (N = 175)	20	61.88	5.697			
日常生活障害率 (%)							
vii) 日常生活障害率 (%)	オマリズマブ群 (N = 161)	159	24.35	2.111	−14.16	2.918	(−19.90, −8.42)
	プラセボ群 (N = 175)	175	38.51	2.012			

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-4.1

LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

*データの分布が変則的［プラセボ群の 1 名（勉学時間損失率 100）を除く被験者全員の勉学時間損失率が 0］であったため，最小二乗平均は適切に推定されなかった。

勉学時間損失率，勉学能率低下率，全般勉学障害率は就学している被験者数が少ないため，群間比較を実施しなかった。

4.4　特別な患者集団での有効性

4.4.1　部分集団での検討（F1301 試験）

主要評価項目の主要解析の対象集団を対象に，ベースラインの人口統計学的特性（性別，年齢），投与間隔（2 週間隔投与，4 週間隔投与），疾患特性（通年性アレルギー性鼻炎合併の有無，ベースラインの血清中スギ花粉特異的 IgE 濃度のスコア及び総 IgE 濃度，前シーズンのスギ花粉症の重症度及び病型）別に，主要評価項目である症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値を評価した。15 歳未満，65 歳以上，鼻閉型の部分集団は被験者数がいずれかの投与群で 10 名未満と少なく，結果の解釈には限界があるものの，65 歳以上を除くすべての部分集団でオマリズマブ群の症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値はプラセボ群より低く，全体集団と大きな違いは見られなかった。また，オマリズマブ群の症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（最小二乗平均）は，65 歳以上の部分集団（n = 9，3.65）と全体集団（n = 158，3.66）で同

様であった（2.7.3-3.3.1 項）。したがって，オマリズマブ群での鼻症状改善効果は，人口統計学的特性及び疾患特性によらずプラセボ群より高いことが示されたと考える。

4.4.2 中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）

A1303 試験及び A1305 試験では，有効性の主要評価項目は Nasal Symptom Medication Score（4 つの鼻症状スコアと鼻症状レスキュー薬 Medication Score の 1 日合計）の平均値とした。これらの試験の結果，オマリズマブの鼻及び眼症状の改善効果はプラセボに比べて優れることが確認され（A1303 試験），トシル酸スプラタストに対して非劣性であることが検証された（A1305 試験）。なお，A1305 試験では，非劣性が検証された場合に優越性検定を実施する閉検定手順を採用し，結果，トシル酸スプラタストに対する優越性も検証された。いずれの試験でも，オマリズマブの有効性が示された [2.7.3-3.3.2 項]。

また，A1306 試験では，A1303 試験でオマリズマブが投与された被験者を対象に，翌シーズンにオマリズマブを再投与し，A1303 試験の結果と比較する探索的解析を実施することで，オマリズマブを 2 シーズン連続投与したときの有効性を評価した。スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Medication Score の平均値，Nasal Symptom Score の平均値，Ocular Symptom Medication Score の平均値，Ocular Symptom Score の平均値のそれぞれについて比較した結果，1 シーズン目と 2 シーズン目のオマリズマブの有効性に大きな違いはなかった。したがって，オマリズマブを 2 シーズン連続投与した場合も 1 シーズン目と同様の効果が認められ，効果の減弱や明らかな退薬性がないと考えられた [2.7.3-5.1.1 項]。

4.5 有効性と用法・用量の関係

検証試験である F1301 試験では，既承認の投与量換算表（Table 4-1）を用いて，ベースラインの血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき決定した投与量（75～600 mg）及び投与間隔（2 週間隔投与又は 4 週間隔投与）でオマリズマブを投与した。その結果，既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症患者に対して，オマリズマブを標準治療に上乗せ投与したときの症状改善効果は標準治療より高いことが示された。また，主要評価項目の部分集団解析結果からも，人口統計学的特性及び疾患特性によらず，オマリズマブによる症状改善効果が示されたと考える。加えて，血清中遊離 IgE 濃度の平均値は，オマリズマブ投与開始から 4 週後以降，十分な臨床効果が得られると期待される目標値である 25 ng/mL 以下で推移することが確認された（3.1 項）。

以上より，既承認の投与量換算表は，既存治療で効果不十分な重症又は最重症花粉症患者に適切に用いることができると判断し，投与量換算表に基づく用法・用量を同患者集団での用法・用量（案）として設定した。

4.6 有効性の結論

既存治療で効果不十分な重症又は最重症花粉症患者に対するオマリズマブの有効性は，F1301 試験の成績に基づき評価した。その結果，主要評価項目である症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値を指標に，オマリズマブを標準治療に上乗せ投与したときの標準治療に対する優越性が検証された。また，鼻症状及び眼症状に関連するさまざまな評価項目を評価した結果，臨床的に意味のあるオマリズマブの鼻症状及び眼症状改善効果が示され，オマリズマブ投与による臨床的に意味のある QOL 改善効果，及び日常生活や労働生産性に及ぼす影響に対する改善効果も示された。

参考資料とした中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）では，オマリズマブはプラセボに比べて優れることが示され，トシル酸スプラタストに対するオマリズマブの非劣勢及び優越性が検証されたことから，オマリズマブによる鼻症状及び眼症状改善効果が確認された。さらに，オマリズマブを 2 シーズン連続投与したときに，2 シーズン目も 1 シーズン目と同様の鼻症状及び眼症状改善効果が認められた。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

オマリズマブの花粉症患者に対する安全性の評価には，既存治療でコントロール不十分な重症又は最重症スギ花粉症患者を対象とした国内第 III 相検証試験（F1301 試験，評価資料）及び中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験，参考資料）の成績を用いた。このうち A1306 試験は，A1303 試験でオマリズマブが投与された被験者を対象に翌シーズンにオマリズマブを再投与した試験であることから，本試験成績はオマリズマブを 2 シーズン連続投与したときの安全性評価に用いた（臨床試験一覧表）。各試験の概略は 4.1.1 項に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，F1301 試験の安全性評価方法を示す。安全性評価の参考資料とした 3 試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）の安全性評価方法は 2.7.4-1.1.2 項及び 5 部に添付した治験総括報告書に示し，F1301 試験との主な相違点は[2.7.4-Table 7-2]に示した。

5.1.2.1 評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，免疫原性とした。

5.1.2.2 評価方法

有害事象

有害事象は，「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。

有害事象に関する情報は，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）による問診，被験者の自発的な報告，及び各種検査により収集した。

有害事象の重症度は，「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 分類で判定した[2.7.4-1.1.2.1.1 項]。

治験薬との関連性は，因果関係の合理的な可能性の有無に基づき「関連あり」，「関連なし」の 2 分類で評価し，「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。

重篤性は，「死に至るもの又は生命を脅かすもの」，「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」，「先天異常を来すもの」，「治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの」，「医学的に重要なもの，たとえば被験者を危険にさらすか，又は内科的又は外科的処置を

必要とするような事象と定義されるもの」に該当する有害事象と定義した。なお，すべての悪性腫瘍は，その他の重篤の定義を満たさない場合でも，医学的に重要なものとして重篤と評価した。

有害事象は，試験参加同意取得後から治験薬投与期終了までに発現した事象を収集した。重篤な有害事象は，治験薬投与期終了時点から 30 日後までに発現した事象も収集したが，治験薬と関連ありと判断された事象に限り，当該期間以降も収集する計画とした。

臨床検査，バイタルサイン及び免疫原性

臨床検査は血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査を測定した [2.7.4-Table 1-4]。「臨床的に注目すべき臨床検査値の異常基準」として，血小板数（＜75,000/μL）及び肝機能検査値 [2.7.4-Table 1-5]を設定し，評価した。

バイタルサインは，坐位血圧，脈拍数を測定した。

免疫原性は，治験薬初回投与前及び治験薬最終投与から 24 週後の追跡調査期終了時に採取した検体から，抗オマリズマブ抗体の有無によって評価した。

5.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

5.1.3.1 安全性解析対象集団

F1301 試験の安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）は，「治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者」と定義し，実際に投与された治験薬に基づく群で解析した。安全性評価では，特に断らない限り，SAF を対象に評価した。

5.1.3.2 安全性データの併合

本承認申請では各試験の安全性データを対象とした併合解析は実施しない計画とした。これは，F1301 試験及び参考資料とした 3 試験で，試験対象や試験デザインが異なることから（臨床試験一覧表），データを併合して評価することは妥当でないと判断したためである。

5.1.3.3 安全性の解析方法

本項では，F1301 試験の安全性の解析方法を示す。安全性評価の参考資料とした 3 試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）の安全性の解析方法は 2.7.4-1.1 項及び 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有害事象

有害事象の標準化には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0 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。

治験薬投与期に発現した有害事象の発現被験者数及び発現率を，投与群別，重症度別，治験薬との関連別に集計した。有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別に提示した。同一の SOC に分類される複数の PT が発

現した被験者は，該当する SOC の最悪重症度で 1 名として集計した。また，同一の PT が複数回発現した被験者は，該当する PT の最悪重症度で 1 名として集計した。

器官別又は症候群別有害事象

本書では，J-RMP（2018 年 2 月 5 日）で重要な特定されたリスクである「ショック，アナフィラキシー」，及び重要な潜在的リスクである「抗オマリズマブ抗体産生」，「アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群」，「血小板減少症」，「寄生虫感染」，「動脈血栓塞栓イベント」，「悪性腫瘍」を器官別又は症候群別有害事象として評価した。器官別又は症候群別有害事象の定義は [2.7.4-Table 7-1] に示す。

臨床検査，バイタルサイン

臨床検査及びバイタルサインは，連続変数に対して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算出した。なお，ベースラインからの変化量はベースライン値及びベースライン後の測定値の両方を有する被験者のみを対象に算出した。カテゴリカル変数に対しては各評価時点の各カテゴリーに該当した被験者数とその割合を算出した。基準範囲に基づきベースラインから最終測定値及びベースラインから最悪値へのシフトテーブルを作成した。

血小板数（< 75,000/μL）及び肝機能検査値 [2.7.4-Table 1-5] に対して設定した「臨床的に注目すべき臨床検査値の異常基準」にベースライン後に新たに合致した被験者数とその割合を算出した。また，肝臓に関する有害事象の基準 [2.7.4-1.1.2.1.2 項] を設定し，ベースライン後に新たに基準に合致した被験者数とその割合を算出した。

なお，ベースライン値は，治験薬投与開始前の最終測定値とした。

免疫原性

ベースライン及び治験薬最終投与から 24 週後の抗オマリズマブ抗体の産生の有無を集計し免疫原性を評価した。

特別な患者集団での安全性

安全性の部分集団解析では，年齢（15 歳未満，15 歳以上 65 歳未満，65 歳以上，18 歳未満，18 歳以上），性別（男性，女性），投与間隔（2 週間隔投与，4 週間隔投与）別に有害事象及び副作用の発現率を集計した。

5.1.3.4 安全性データの提示

本書では主に F1301 試験の結果を提示し，安全性の参考資料とした 3 試験の結果概要は特別な患者集団での安全性として 5.7.2 項に提示する。

5.2 曝露状況

5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を 4.3.1 項に示す。

安全性解析対象集団である SAF は 336 名（オマリズマブ群 161 名，プラセボ群 175 名）であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-2.1）。

5.2.2 投与状況

治験薬投与間隔は，SAF のほとんどの被験者（オマリズマブ群 90.7%，プラセボ群 88.6%，以下同順）で 4 週間隔であり，2 週間隔であった被験者は少なかった（9.3%，11.4%）。治験薬投与間隔が 4 週間隔であった被験者の多くは，投与量が 150 mg（37.3%，37.7%）又は 300 mg（34.8%，33.7%）であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-1.1）。

SAF のほとんどの被験者で治験薬が規定回数（4 週間隔は 3 回，2 週間隔は 6 回）投与された。治験薬投与回数が規定未満であった被験者は，4 週間隔で 5 名（3 名，2 名）であり，2 週間隔ではいなかった。これらの被験者は，いずれも治験薬の投与が早期中止された被験者であり，投与中止来院までは，治験実施計画書の規定どおり治験薬が投与された（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-1.2，Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.5-1.1）。

5.3 人口統計学的特性及び疾患特性

RAN での人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった（4.3.2 項）。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

SAF での有害事象発現率はオマリズマブ群で 27.3%（44/161 名），プラセボ群で 27.4%（48/175 名）であり，投与群間で同程度であった。各 SOC の発現率に投与群間で大きな違いはなく，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高かった（オマリズマブ群 18.6%，プラセボ群 17.1%，以下同順）。PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で発現率 2%以上）は，いずれの投与群でも上咽頭炎（9.3%，4.6%），咽頭炎（4.3%，2.9%），インフルエンザ（2.5%，4.6%）であった。副作用発現率はオマリズマブ群で 1.2%，プラセボ群で 1.7%であり，いずれの投与群でも低かった。有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であり，重度の有害事象はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.3）。

5.4.2 死亡，重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象

5.4.2.1 死亡

死亡の報告はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.2-1）。

5.4.2.2 重篤な有害事象

オマリズマブ群の 1 名に中等度の精巣新生物が発現し，重篤な有害事象として報告された。本事象は Day 34 に診断され，Day 42 に精巣摘除により消失した。本事象のため治験薬の投与は中止され，Day 27 が最終投与日となった。治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.2-2，2.7.6-5 項）。

5.4.2.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象はオマリズマブ群の 2 名に認められた。1 名に中等度の精巣新生物（重篤な有害事象）が発現し（5.4.2.2 項），別の 1 名に軽度の急性副鼻腔炎及び中耳炎が発現した。急性副鼻腔炎及び中耳炎はいずれも Day 4 に発現し，被験者は Day 11 より薬物療法を受けた。最終報告日時点（Day 18）で急性副鼻腔炎は軽快し，中耳炎は持続していた。治験責任医師は，急性副鼻腔炎及び中耳炎と治験薬は関連なしと判断した（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.5，14.3.3 項）。

5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象（5.1.3.3 項）のうち，悪性腫瘍に該当する事象がオマリズマブ群の 1 名（精巣新生物，重篤な有害事象）に発現した（5.4.2.2 項）。

5.5 臨床検査

5.5.1 血液学的検査

血液学的検査の平均値は，いずれの項目もベースラインは投与群間で同程度であり，治験薬投与期を通して両投与群にベースラインからの大きな変動はなかった。いずれの血液学的検査項目も，ほとんどの被験者はベースライン後の値が基準範囲内であった。

臨床的に注目すべき血小板数の異常基準（< 75,000/μL）に該当した被験者はいなかった（2.7.4-3.1 項）。

5.5.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査の平均値は，いずれの項目もベースラインは投与群間で同程度であり，治験薬投与期を通して両投与群にベースラインからの大きな変動はなかった。いずれの血液生化学的検査項目も，ほとんどの被験者はベースライン後の値が基準範囲内であった。

臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常基準にベースライン後新たに該当した被験者の割合は，いずれの項目も両投与群で低く，Hy's law の検査値基準（ALT 又は AST > 3 × ULN，TBL > 2 × ULN，かつ ALP ≤ 2 × ULN）に該当した被験者はいなかった。肝臓に関する有害事象の基準にベースライン後に新たに該当した被験者はオマリズマブ群の 1 名であった。Day 50 に AST が基準値上限の 5 倍を超え，肝臓に関する有害事象として報告された。本事象は軽度であり，Day 57 に無処置で消失し，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された [2.7.4-3.2 項]。

5.5.3 尿検査

いずれの尿試験紙検査項目も，ほとんどの被験者はベースライン後の値が基準範囲内であった。尿試験紙検査結果が陽性であった被験者に対して中央検査機関で顕微鏡検査を実施したが，臨床的に重要な所見は認められなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.10，Table 14.3-2.11，Listing 16.2.8-1.1）。

5.6 バイタルサイン，及びその他の検査

5.6.1 バイタルサイン

血圧及び脈拍数の平均値は，ベースラインは投与群間で同程度であり，治験薬投与期を通していずれの項目も両投与群にベースラインからの大きな変動はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-3.1）。

5.6.2 免疫原性

オマリズマブが投与され，治験薬最終投与から 24 週後に採取した血清検体が測定された被験者 160 名から，抗オマリズマブ抗体は検出されなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験 addendum-Listing 16.2.5-2.2a）。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 部分集団での検討（F1301 試験）

F1301 試験の SAF を対象に，ベースラインの人口統計学的特性（性別，年齢）及び投与間隔（2 週間隔投与，4 週間隔投与）別に，有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現率を評価した。15 歳未満，65 歳以上の部分集団では，いずれかの投与群で被験者数が 10 名未満と少なく，結果の解釈には限界があるものの，いずれの部分集団でも有害事象の発現率は投与群間で同程度であった [2.7.4-5.1 項]。

5.7.2 中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）

いずれの試験でも，ほとんどの被験者で治験薬が規定回数（2 週間隔は 6 回，4 週間隔は 3 回）投与された。いずれの試験でも死亡の報告はなかった。オマリズマブが投与された被験者で，重篤な有害事象は A1303 試験の 1 名（重度の潰瘍性大腸炎），投与中止に至った有害事象は A1303 試験の 2 名［重度の潰瘍性大腸炎（重篤な有害事象），中等度の肺炎］及び A1306 試験の 1 名（重度の注射部位疼痛，注射部位不快感），器官別又は症候群別有害事象は A1303 試験の 1 名（血小板数減少に関連する事象，軽度の血小板数減少，$17.1 \times 10^4/\mu L$）に発現した。潰瘍性大腸炎，肺炎，注射部位疼痛，注射部位不快感は治験薬の投与中止後に消失又は軽快し，血小板数減少は無治療で消失が確認された。潰瘍性大腸炎，注射部位疼痛，及び注射部位不快感は治験責

任医師により治験薬と関連ありと判断された。いずれの試験も安全性に大きな問題はなかった[2.7.4-5.3 項]。

5.8 中止した試験及び実施中の試験

中止した試験及び実施中の臨床試験はない。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.9.1 市販後の使用経験

オマリズマブは，気管支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，2019 年 4 月現在，日本を含む 90 ヵ国以上で承認を取得している。その後，慢性蕁麻疹を適応症として 2013 年 9 月 4 日にグアテマラで初めて承認され，2019 年 4 月現在，日本を含む 80 ヵ国以上で承認を取得している。

最新の市販後の使用経験は，PSUR（調査期間：2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日），及び PSUR 補遺（調査期間：2018 年 1 月 1 日～2018 年 6 月 30 日）に報告されている。PSUR 調査期間中の曝露量は 154,168 患者年と推定された。PSUR では，データロック時点の最新のグローバル RMP（Core RMP Version 11.0 及び EU RMP version 11.0）で「重要な特定されたリスク」とされているアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応，血清病／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，及び「重要な潜在的リスク」とされている動脈血栓塞栓イベント，悪性腫瘍，適応外使用，薬剤充填済みシリンジで治療を受けたラテックス過敏症患者における過敏症反応に該当する有害事象に注目し，安全性データを評価した。

PSUR 及び PSUR 補遺の調査期間中に得られた情報に基づき新たに特定されたリスクはなく，販売承認の取り下げ又は中止，臨床試験の中止又は変更，開発計画の変更等，当該期間中に安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置もなかった（2.7.4-6.3 項）。

5.9.2 公表データ

PSUR の調査期間中に Medline，Embase，及び Biosis Previews に登録された公表論文，並びに購読している医学ジャーナルで出版された公表論文を調査した結果，オマリズマブの安全性に関する新規の重要な所見を含む公表論文はなかった。なお，PSUR 補遺では公表論文について評価していない（2.7.4-6.1 項）。

5.10 安全性に関するその他の事項

臨床データパッケージに含めた 4 試験（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）で過量投与の報告はなく，市販後の経験も含めて乱用を誘発する可能性は示唆されていない（2.7.4-5.6 項，5.7 項）。

5.10.1 離脱症状及び反跳現象

臨床データパッケージに含めた 4 試験（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）では離脱症状及び反跳現象を検討していない。

5.10.2 妊娠，出産，及び授乳

5.10.2.1 妊婦に対する影響

臨床データパッケージに含めた 4 試験（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）で，治験薬投与期間中の妊娠の報告はなかったが，治験薬投与期終了後に F1301 試験でオマリズマブ（300 mg，4 週間隔）が投与された 1 名，及び A1305 試験でオマリズマブ（150 mg，4 週間隔）が投与された 1 名に妊娠が報告された。F1301 試験の 1 名は 29 歳の女性（被験者番号 1009-002）で，オマリズマブの最終投与から 82 日後に妊娠が確認され，2018 年 9 月末時点で妊娠中である。A1305 試験の 1 名は人工妊娠中絶を受け，追跡調査で術後の経過は良好であることが確認された。

PSUR の調査期間（2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日）中に安全性データベースに妊娠及びその転帰が報告された 399 名，及びオマリズマブが投与された女性の喘息患者での妊娠の転帰を収集するための観察試験（EXPECT，Q2952g）の中間解析（データカットオフ日：2016 年 11 月 30 日）について評価した。その結果，妊婦に対する新たな懸念は特定されなかった（2.7.4-5.5.1 項）。

オマリズマブは，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）では胎盤を通過することが報告されている。そのため，オマリズマブの添付文書では，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとしており，花粉症適応追加の添付文書（案）でも同様に注意喚起することとした。

5.10.2.2 授乳婦に対する影響

臨床データパッケージに含めた 4 試験（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）では授乳婦は組入れ除外としたため，授乳婦にオマリズマブは投与されなかった。

PSUR の調査期間中に授乳中のオマリズマブ投与は 24 名に報告され，このうち乳児 1 名に非重篤の有害事象が 3 件（湿疹，結膜炎，ウイルス性上気道感染）認められた。いずれもオマリズマブに特異的な事象ではなく，授乳中の婦人に対する新たな懸念は特定されなかった（2.7.4-5.5.2 項）。

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，オマリズマブ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，オマリズマブの添付文書では，授乳中の婦人には投与を避けることが望ましく，やむを得ず投与する場合には授乳を避けることとしており，花粉症適応追加の添付文書（案）でも同様に注意喚起することとした。

5.11 安全性の結論

F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験の結果，既存治療で効果不十分な重症又は最重症花粉症患者に対するオマリズマブの忍容性は良好であり，新たに特定されたオマリズマブのリスクはないことが確認され，オマリズマブを 2 シーズン連続投与したときの安全性は 1 シーズン目と 2 シーズン目で同様であることが確認された。

また，市販後データからも，これまでに特定されたリスクプロファイルに新たに追加又は変更すべきリスクはないことが確認された。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

国内の花粉症有病率は約 30%と高く，特にスギ花粉症は有病率が約 27%と花粉症患者の大部分を占める。また，花粉症患者に占める治療前の重症又は最重症患者の割合は，成人で約 80%，小児で約 70%と高い。重症又は最重症の花粉症患者では，主症状である鼻症状（発作・反復性のくしゃみ，水様性鼻漏，鼻閉）及び眼症状（眼のかゆみ，涙目）に加えて，全身倦怠感や頭重感といった全身症状も認められることから，患者の QOL 及び労働生産性の低下は顕著で，それによる経済的な損失も大きいと考えられる（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

花粉症に対する主な治療法には，対症療法としての薬物療法と舌下・皮下投与によるアレルゲン免疫療法がある。重症又は最重症の患者での薬物療法は，鼻噴霧用ステロイド薬と第二世代抗ヒスタミン薬の併用が基本であり，症状に応じて作用機序や投与経路の異なる薬剤を追加することが推奨されているものの，現行の煩雑な薬物併用療法や薬剤の使用感に対する不満はアドヒアランスの低下をもたらしている。花粉症患者の約 25%は何らかの薬物治療後も依然として重症又は最重症であると報告されており，既存の薬物治療では効果不十分な患者が一定数存在することが示されるとともに，成人の 23.2%，小児の 12.8%は治療後の日常生活に支障ありと報告されている。免疫療法は，長期寛解の可能性がある治療法として期待されているものの，毎日の投与と 2 年以上にわたる頻回受診が必要なため，治療を完了できる患者数が限られる。また，免疫療法では寛解しない患者も一定数存在し，アナフィラキシーといった重篤な副作用に対する注意も必要である（1.1.2 項）。

このように，花粉症に対してはさまざまな治療法が市場に供されているものの，特に重症又は最重症の患者では十分な効果が認められないことにより，鼻症状・眼症状・全身症状に悩まされ，QOL や労働生産性が著しく低下してしまう患者が存在し，ひいては経済的にも多大な損失を被ることになる。このことから，既存治療に効果不十分な重症又は最重症の花粉症患者に対する新たな治療法が望まれている。

6.2 ベネフィット

花粉症患者に対する薬物治療の目標は，症状を消失させること，あるいは症状があってもごく軽度で，日常生活に支障のない状態まで症状を改善することにより，患者の QOL を改善することと考えられ，これを達成することにより花粉症が日常生活に及ぼす影響の軽減や労働生産性の向上も期待される。このことから，既存治療で効果不十分な重症又は最重症花粉症患者に対するオマリズマブ投与の重要なベネフィットとして，「鼻症状の改善」，「眼症状の改善」，「QOL

の改善」，及び「日常生活に及ぼす影響及び労働生産性の改善」を評価することが妥当と考え，オマリズマブを標準治療に上乗せ投与したときの標準治療に対する優越性を検証した F1301 試験の成績に基づき評価した。

鼻症状の改善

主要評価項目である症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値の群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）は−1.03（−1.44，−0.62）［最小二乗平均（95%信頼区間）］であり，群間に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。この差は臨床的にも重要と判断されることから（Higaki et al. 2013，岡野 2013），臨床試験による適切な管理の下，標準治療のアドヒアランスが高い状態に上乗せ投与してもなお，オマリズマブは臨床的に意味のある鼻症状改善効果を発揮する。また，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値の部分集団解析の結果，人口統計学的特性及び疾患特性によらず，オマリズマブによる鼻症状改善効果が認められたと考える。さらに，症状ピーク期のくしゃみ，鼻汁，鼻閉の重症度スコアの平均値の群間差は，いずれも臨床的に意味があると考えることから（Higaki et al. 2013，岡野 2013），オマリズマブは 3 つの鼻症状すべてに対しても臨床的に意味のある改善効果を発揮する。

症状ピーク期のすべての鼻症状が軽度以下であった日数の中央値は，標準治療で 10.0 日（症状ピーク期の 33%）であったのに対し，オマリズマブ投与により 15.0 日（症状ピーク期の 50%）と多かった。また，症状ピーク期に完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者は，標準治療ではほとんどいなかった（2.3%）のに対し，オマリズマブ投与により 8.2%の被験者に認められた。鼻症状レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩）不使用日数は，標準治療に比べてオマリズマブで多く，鼻症状レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩）の総使用回数は，標準治療に比べてオマリズマブで少なかった（Table 6-1）。

以上より，鼻症状に関連するさまざまな評価項目を包括的に評価した結果，オマリズマブは既存治療で効果不十分な重症又は最重症花粉症患者に対して，標準治療に上乗せ投与してもなお，臨床的に意味のある鼻症状改善効果を発揮することから，臨床的意義が高いと考える。

Table 6-1　重要なベネフィットの要約－鼻症状の改善（F1301 試験，FAS）

評価項目	オマリズマブ群 (N = 161) (n = 158)	プラセボ群 (N = 175) (n = 174)	オマリズマブ群 vs. プラセボ群 (95%CI)
Nasal Symptom Score の平均値，LS mean (SE)	3.66 (0.151)	4.69 (0.144)	−1.03 (−1.44, −0.62)*
くしゃみの重症度スコアの平均値，LS mean (SE)	1.15 (0.053)	1.56 (0.050)	−0.40 (−0.54, −0.26)
鼻汁の重症度スコアの平均値，LS mean (SE)	1.46 (0.063)	1.79 (0.060)	−0.34 (−0.51, −0.16)
鼻閉の重症度スコアの平均値，LS mean (SE)	1.05 (0.058)	1.34 (0.056)	−0.29(−0.45, −0.13)
すべての鼻症状が軽度以下であった日数，Median	15	10	3.0 (1.0, 5.0) #
完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者割合 a)，%	8.2	2.3	3.43 (1.21, 9.75) $
鼻症状レスキュー薬不使用日数，Median	27	23.5	1.5 (0.0, 3.5) #
鼻症状レスキュー薬の総使用回数，Median	1	6	−2.0 (−4.5, 0.0) #

Source: Table 4-2～Table 4-6
LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間
* P < 0.001
# = Hodges-Lehmann 推定値，$ = オッズ比
いずれの評価項目も，症状ピーク期の結果を示した。
n = 症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者数
a) 症状ピーク期 30 日中 26 日以上で Nasal Symptom Score が記録され，かつ記録のあるすべての日ですべての鼻症状が軽度以下であった被験者の割合

眼症状の改善

症状ピーク期の Ocular Symptom Score の平均値，及び症状ピーク期の眼のかゆみ，涙目の重症度スコアの平均値の群間差（それぞれ，−0.87，−0.47，−0.40）は，いずれも臨床的に意味があると考える（Higaki et al. 2013，岡野 2013）。また，症状ピーク期のすべての眼症状が軽度以下であった日数の中央値は，標準治療で 6.0 日（症状ピーク期の 20%）であったのに対し，オマリズマブ投与により 12.0 日（症状ピーク期の 40%）と多かった。眼症状レスキュー薬（レボカバスチン塩酸塩）不使用日数は，標準治療に比べてオマリズマブで多く，眼症状レスキュー薬（レボカバスチン塩酸塩）の総使用回数は，標準治療に比べてオマリズマブで少なかった（Table 6-2）。

以上より，眼症状に関連するさまざまな評価項目を包括的に評価した結果，オマリズマブは既存治療で効果不十分な重症又は最重症花粉症患者に対して，標準治療に上乗せ投与してもなお，鼻症状に加えて眼症状に対しても臨床的に意味のある改善効果を発揮することから，臨床的意義が高いと考える。

Table 6-2 重要なベネフィットの要約－眼症状の改善（F1301 試験，FAS）

評価項目	オマリズマブ群 (N = 161) (n = 158)	プラセボ群 (N = 175) (n = 174)	オマリズマブ群 vs. プラセボ群 (95%CI)
Ocular Symptom Score の平均値，LS mean (SE)	2.45 (0.115)	3.32 (0.110)	−0.87 (−1.18, −0.55)
眼のかゆみの重症度スコアの平均値，LS mean (SE)	1.47 (0.061)	1.94 (0.058)	−0.47 (−0.63, −0.30)
涙目の重症度スコアの平均値，LS mean (SE)	0.98 (0.063)	1.38 (0.060)	−0.40 (−0.57, −0.23)
すべての眼症状が軽度以下であった日数，Median	12	6	4.0 (2.0, 6.5) #
眼症状レスキュー薬不使用日数，Median	16	11	2.0 (0.0, 4.8) #
眼症状レスキュー薬の総使用回数，Median	18.5	28.5	−7.0 (−12.0, −1.0) #

Source: Table 4-7～Table 4-10

LS mean = 最小二乗平均 SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

= Hodges-Lehmann 推定値

いずれの評価項目も，症状ピーク期の結果を示した。

n = 症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者数

QOL の改善

アレルギー性鼻炎の標準的な QOL 調査票である JRQLQ No.1 の症状ピーク期の評価来院時のスコアのうち，QOL の総合スコアであるパート II スコアの群間差は臨床的に意味があると考えることから（Higaki et al. 2013，岡野 2013），標準治療に上乗せ投与してもなお，オマリズマブは臨床的に意味のある QOL 改善効果を発揮する。また，パート II を構成する 6 ドメインのスコアの結果から，日常生活，戸外活動，社会生活，睡眠，身体，精神生活のいずれに対してもオマリズマブ投与による QOL 改善効果が示された。さらに，パート III スコアの結果から，オマリズマブ投与により総括的状態もより良好に保たれることが示された（Table 6-3）。

既存治療で効果不十分な重症又は最重症の花粉症患者では，症状に伴う顕著な QOL の低下が問題であることから，オマリズマブ投与によりこれらの患者の QOL が改善できることは臨床的意義が高いと考える。

Table 6-3　　重要なベネフィットの要約－QOL の改善（F1301 試験，FAS）

	オマリズマブ群 N = 161		プラセボ群 N = 175		オマリズマブ群 vs. プラセボ群
評価項目	n	LS mean (SE)	n	LS mean (SE)	LS mean (95%CI)
パート I (鼻眼 6 症状)	160	1.27 (0.062)	175	1.76 (0.059)	−0.50 (−0.66, −0.33)
パート II (QOL への影響度)	160	0.70 (0.067)	175	1.20 (0.064)	−0.51 (−0.69, −0.33)
日常生活スコア	160	0.78 (0.069)	175	1.31 (0.066)	−0.53 (−0.72, −0.34)
戸外活動スコア	160	0.78 (0.082)	175	1.43 (0.078)	−0.65 (−0.87, −0.43)
社会生活スコア	160	0.54 (0.067)	175	0.97 (0.064)	−0.43 (−0.61, −0.24)
睡眠スコア	160	0.70 (0.080)	175	1.09 (0.076)	−0.39 (−0.61, −0.17)
身体スコア	160	0.77 (0.081)	175	1.25 (0.077)	−0.47 (−0.69, −0.25)
精神生活スコア	160	0.63 (0.072)	175	1.14 (0.069)	−0.52 (−0.71, −0.32)
パート III (総括的状態)	160	1.6 (0.08)	175	2.2 (0.07)	−0.6 (−0.8, −0.4)

Source: Table 4-11
LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間
症状ピーク期の評価来院時の結果を示した。

日常生活に及ぼす影響及び労働生産性の改善

症状ピーク期の日常生活の支障度スコア（電子日誌で毎日評価）の平均値は，標準治療に比べてオマリズマブで低かった。また，症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS の結果は，労働／勉学時間損失率，労働／勉学能率低下率，全般労働／勉学障害率及び日常生活障害率（%）のいずれも一貫して標準治療に比べてオマリズマブで低く，労働時間損失率及び労働能率低下率の複合的な指標である全般労働障害率，並びに日常生活障害率は標準治療に比べてオマリズマブで約 14%低かった（Table 6-4）。

これらの結果から，標準治療に上乗せ投与してもなお，オマリズマブは花粉症が日常生活及び労働生産性に及ぼす影響に対して改善効果を発揮すると考える。花粉症が日常生活及び労働生産性に及ぼす影響は社会的にも問題とされており，特に労働生産性低下は経済的にも多大な損失をもたらすことが報告されている（南 他 2010，川口 他 2001，Cardell et al. 2016，Goetzel et al. 2004）。オマリズマブ投与により，既存治療で効果不十分な重症又は最重症花粉症患者での日常生活への支障や労働生産性低下を改善できることは社会的な意義が高いと考える。

Table 6-4　重要なベネフィットの要約－日常生活に及ぼす影響及び労働生産性の改善（F1301 試験，FAS）

	オマリズマブ群 N = 161		プラセボ群 N = 175		オマリズマブ群 vs. プラセボ群
評価項目	n	LS mean (SE)	n	LS mean (SE)	LS mean (95%CI)
日常生活の支障度スコアの平均値	158	1.09	174	1.43	−0.34 (−0.48, −0.20)
WPAI-AS 全般労働障害率 (%)	121	23.49 (2.396)	137	37.10 (2.251)	−13.61 (−20.09, −7.13)
WPAI-AS 日常生活障害率 (%)	159	24.35 (2.111)	175	38.51 (2.012)	−14.16 (−19.90, −8.42)

Source: Table 4-12，5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.6
LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間
日常生活の支障度スコアの平均値は症状ピーク期の結果，WPAI-AS は症状ピーク期の評価来院時の結果を示した。

6.3　リスク

既存治療で効果不十分な重症又は最重症花粉症患者に対するオマリズマブ投与のリスクは，評価資料である F1301 試験の成績に基づき評価した。その結果，オマリズマブ投与時の有害事象発現率は標準治療と同程度であり，重度の有害事象はなく，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，器官別又は症候群別有害事象の発現もわずかであったことから，オマリズマブの安全性は良好であり，既に特定されているオマリズマブのリスク以外に，新たに特定されたリスクはなかった（5 項）。

したがって，既存治療で効果不十分な重症又は最重症の花粉症患者に対しても添付文書を用いた注意喚起により，オマリズマブのリスクを最小化することが可能と考える。

6.4　ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

オマリズマブの効能・効果（案）は「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）」とし，用法・用量（案）は，「通常，成人及び 12 歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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（Table 4-1）の投与量換算表により設定する。」とした。

なお，審査中の医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，効能・効果（案）を「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）」に，用法・用量（案）を「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（Table 4-1）の投与量換算表により設定する。」に変更した。

効能・効果（案），用法・用量（案）及び使用上の注意（案）の設定根拠の詳細は 1.8 に示す。

総合的なベネフィットとリスク

重症又は最重症の花粉症患者の中には，既存治療により十分な治療効果が認められないことにより，鼻症状・眼症状・全身症状に悩まされ，QOL や労働生産性が著しく低下する患者が一定数存在する。したがって，これらの患者で花粉症の鼻症状及び眼症状を改善することにより，QOL や労働生産性も改善する新たな治療法が望まれている。IgE の定常領域に結合するオマリズマブは，抗原特異性にかかわらずアレルギーカスケードの初期反応を阻害する新規作用機序を有することから，花粉抗原によらず既存治療により十分な治療効果が認められない患者の新たな治療選択肢となることが期待される。

評価資料である F1301 試験の成績から，臨床試験による適切な管理の下，標準治療（抗ヒスタミン薬及び鼻噴霧用ステロイド薬）のアドヒアランスが高い状態に上乗せ投与してもなお，オマリズマブは重症又は最重症患者の鼻症状及び眼症状の両方に対して臨床的に意味のある改善効果を示した。加えて，オマリズマブの投与は臨床的に意味のある QOL 改善効果をもたらすとともに，花粉症による日常生活への支障や労働生産性低下に対する改善効果をもたらすことが示された。既存治療は基本的に毎日投与する必要があり，アドヒアランスが問題になることもあるが，オマリズマブは投与頻度が 2 週または 4 週に 1 回と低く，医療機関で投与されるため，アドヒアランスが問題になる可能性は低いと考える。

また，F1301 試験の成績から，これまでに特定されているリスク以外に新たに特定されたオマリズマブのリスクはなかった。したがって，既存治療で効果不十分な重症又は最重症の花粉症でも，添付文書を用いた注意喚起により，既承認の気管支喘息及び慢性蕁麻疹と同様に，オマリズマブのリスクを最小化することが可能と考える。

以上より，既存治療で効果不十分な重症又は最重症の花粉症患者に対するオマリズマブのベネフィットはリスクを上回り，新たな作用機序を有する治療選択肢として臨床的，社会的に意義が高いと考える。

7 参考文献

[Cardell LO, Olsson P, Andersson M, et al. (2016)] TOTALL: high cost of allergic rhinitis-a national Swedish population-based questionnaire study. NPJ Prim Care Respir Med; 15082:1-5.

[Goetzel RZ, Long SR, Ozminkowski RJ, et al. (2004)] Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. J Occup Environ Med; 46(4):398-412.

[Gotoh M, Yuta A, Okano M, et al. (2013)] Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the allergic rhinitis and its impact on asthma guideline. Allergol Int; 62(2):181-9.

[Higaki T, Okano M, Kariya S, et al. (2013)] Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis patients. Allergol Int; 62(4):487-93.

[Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. (2004)] Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcepsilonRI on basophils. J Allergy Clin Immunol; 113(2):297-302.

[Liu J, Lester P, Builder S, et al. (1995)] Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. Biochemistry; 34(33):10474-82.

[Nagakura T, Ogino S, Okubo K, et al. (2008)] Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy; 38(2):329-37.

[Ogino S, Nagakura T, Okubo K, et al. (2009)] Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. Int Arch Allergy Immunol; 149(3):239-45.

[Okubo K, Ogino S, Nagakura T, et al. (2006)] Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. Allergol Int; 55(4):379-86.

[Reilly MC, Tanner A, Meltzer EO (1996)] Work, classroom and activity impairment instruments. Clin Drug Invest; 11(5): 278-88.

[秋山貢佐，星川広史 (2016)] 鼻噴霧用ステロイド薬における使用感とアドヒアランスについて. JJIAO; 34(3):193-7.

[大久保公裕，奥田稔 (2012)] インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対する アンケート調査 2011. アレルギー・免疫; 19(1):113-24.

[岡野光博 (2013)] 花粉症-研究と治療の進展 花粉症の薬物療法の最新エビデンス. 医学のあゆみ; 247(12/13):1231-8.

[川口毅，星山佳治，渡辺由美 (2001)] スギ花粉症の費用について. アレルギーの臨床; 21(3):178-82.

[高崎賢治，江夏薫，高橋晴雄 (2009)] 季節性アレルギー性鼻炎患者の内服治療, 局所点鼻治療に関する患者意識調査. 日鼻誌; 48(4):378-84.

[東京都健康安全研究センター (2018)] 平成 30 年スギ花粉の観測データ(internet) Available from: <http://www.tokyo-eiken.go.jp/kj_kankyo/kafun/h30/sugi/> (Accessed 30 Oct. 2018)

[南由優，塩崎由梨，加藤千晶，他 (2010)] スギ花粉症患者の労働生産性と症状・QOL の関連-2008 年と 2009 年の比較-. 日鼻誌; 49(4):481-9.