2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

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

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

オマリズマブは遺伝子組換えヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体（$IgG1_k$）であり，遊離 IgE による免疫反応を抑制する。

これまでに気管支喘息及び特発性の慢性蕁麻疹の適応が承認されているが，本申請では花粉症の適応追加を目的とする。臨床薬理試験成績の詳細は「CTD2.7.2 臨床薬理試験」に示した。スギ花粉症患者を対象とした臨床試験 CIGE025F1301（以下 F1301）試験では，市販の 75 mg 又は 150 mg バイアル製剤（販売名：ゾレア皮下注用 75 mg 及び 150 mg）を用いた。

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

1.2 生物薬剤学試験の概観

物理化学的データ

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

分析方法

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

薬物動態

本申請でのスギ花粉症患者を対象とした臨床試験（F1301 試験）では，市販の 75 mg 又は 150 mg バイアル製剤を用いた。したがって，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

1.3 分析方法

1.3.1 血清中総オマリズマブ濃度測定法

ヒト血清中総オマリズマブ濃度（遊離オマリズマブ及びオマリズマブ - IgE 複合体の双方を含む）は，特異性の高い ELISA 法により測定した。本測定法では，ヒトミエローマ由来 IgE，オマ

リズマブの相補性決定領域に対するモノクローナル抗体（AME2）をホースラディシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）で標識した AME2-HRP を用いた。なお，定量下限値は 28 ng/mL であった（1.13.1-4-慢性蕁麻疹-CTD2.7.1-1.3.1 項，5.3.1.4-1）。

1.3.2 血清中総 IgE 及び遊離 IgE 濃度測定法

スギ花粉症患者を対象とした臨床試験において，血清中総オマリズマブ濃度の他に，本剤の薬力学効果の指標として血清中総 IgE 濃度及び遊離 IgE 濃度をそれぞれ ImmunoCAP® total IgE 及び特異的な ELISA 法により測定した。血清中総 IgE 濃度及び遊離 IgE 濃度の定量下限値は，それぞれ 4.84 ng/mL（2 IU/mL）及び 2 ng/mL（0.83 IU/mL），定量上限は 12.1 μg/mL（5000 IU/mL）及び 150 ng/mL（62 IU/mL）であった（1.13.1-4-慢性蕁麻疹-CTD2.7.1-1.3.2 項，5.3.1.4-2, -3）。

1.3.3 免疫原性

スギ花粉症患者での血清中抗オマリズマブ抗体の力価を特異的な ELISA 法により測定した。本剤の Fab 及び Fc 領域に対する抗体の力価をそれぞれ測定した（1.13.1-4-慢性蕁麻疹-CTD2.7.1-1.3.3 項，5.3.1.4-4）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者における試験

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

2.2 患者における試験

スギ花粉症患者対象の生物薬剤学試験は新たに実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 *In vitro* 溶出

該当しない。

3.2 バイオアベイラビリティ

スギ花粉症患者を対象とした試験でバイオアベイラビリティの検討は実施していない。

成人のアレルギー性喘息患者対象試験で得られた本剤の皮下投与時のバイオアベイラビリティは 62%～71% （1.13.1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.7.1-3.2.1 項）であった。

3.3 被験者間及び被験者内変動

該当しない。

3.4 *In vitro* / *in vivo* の相関

本剤は溶液で皮下投与されるため，該当しない。

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 概　観 4
1.1.1 臨床薬理試験の概観 4
2 個々の試験結果の要約 5
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 5
2.2 健康被験者における試験 5
2.3 患者における試験 5
2.3.1 F1301 試験 5
3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
3.1 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 7
4 特別な試験 8
4.1 免疫原性 8

表 一 覧

Table 2-1 投与量換算表 6
Table 2-2 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（F1301 試験） 7

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態

1 背景及び概観

1.1 概　観

1.1.1 臨床薬理試験の概観

オマリズマブは，国内で「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）」に対して 2009 年に成人の適応を取得し，2013 年に同じく小児の適応を取得している。また，特発性の慢性蕁麻疹に対する適応を 2017 年に取得している。

アレルギー性鼻炎に対する本剤の開発は，外国で第 I 相，第 IIa 相試験が行われた後，第 IIb 相試験として，ブタクサ花粉による季節性アレルギー性鼻炎を対象に 006，006E 試験を実施し，第 III 相試験として，季節性アレルギー性鼻炎又は通年性アレルギー性鼻炎を対象に 4 試験［007（カバノキ花粉），0114（ダニ，イヌ，ネコによる通年性），D-01（カバノキ花粉及びイネ花粉），2304（アレルギー性喘息と通年性アレルギー性鼻炎の合併）］を実施した。

国内においては，スギ花粉症患者を対象に，第 II 相試験としてプラセボ対照試験（A1303 試験），第 III 相試験としてトシル酸スプラタスト対照試験（A1305 試験）を実施した。また，本剤再投与時の有効性及び安全性を検討するため，A1303 試験患者を対象とした 2 シーズン目の再投与試験（A1306 試験）を実施した。上記の臨床試験における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申請時に報告した（1.13.1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.7.2-2，0114 試験は PK/PD 評価なし，D-01 試験結果は 1.13.1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.7.6-6.2.8 のみ）。

オマリズマブの作用機序が I 型アレルギー反応発現に寄与する血中遊離 IgE の抑制であることから，季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の患者から得られたデータも，アレルギー性喘息患者での用法・用量を設定する上で重要であると考えられた。したがって，アレルギー性喘息患者データとともに季節性及び通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験結果を含めて用法・用量の設定を行った（1.13.1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.7.3-4.1, -4.2）。

さらに，本邦での小児喘息患者での臨床試験及び海外臨床試験データから，本剤の投与量換算表の拡大及び変更が承認された。この投与量換算表（1 回 75～600 mg を 2 又は 4 週間ごとに皮下注射）を用いて，既存治療で症状コントロール不十分な重症スギ花粉症患者（12 歳以上 75 歳未満）を対象に，本剤の有効性及び安全性を評価する，プラセボ対照二重盲検比較第 III 相試験（F1301 試験）を実施した。本項では，本試験の血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度について要約する。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

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

2.2 健康被験者における試験

スギ花粉症の適応追加のための健康被験者を対象とした試験は実施していない。

2.3 患者における試験

2.3.1 F1301 試験

F1301 試験は，既存治療でコントロール不十分な重症スギ花粉症の成人及び青少年（12～75 歳）の日本人患者を対象に，標準治療に上乗せ投与したときの本剤の有効性及び安全性を評価する，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 III 相試験であり，観察期（1～5 週間），治験薬投与期（12 週間），投与完了後追跡調査期（最終投与から 24 週間）の 3 期で構成された。

治験薬投与開始日（Day 1）に，年齢，投与頻度，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の 4 つを層別因子として，適格被験者をオマリズマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化した。治験薬は，2018 年 1 月中旬から 2 月中旬の約 3 週間以内に投与を開始した。投与量及び投与間隔は，スクリーニング時の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき投与量換算表（Table 2-1）を用いて決定し，12 週間反復皮下投与した。併用薬は，第二世代抗ヒスタミン薬（フェキソフェナジン塩酸塩）を治験薬投与期を通して，鼻噴霧用ステロイド（フルチカゾンプロピオン酸エステル）を 3 月の花粉飛散ピーク期に約 4 週間，いずれも症状の重症度によらず連日投与した。

本剤を 4 週又は 2 週間隔で反復皮下投与時の Day 1（投与前），Day 29，Day 57 及び Day 85 並びに最終投与から 24 週間後（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。また，抗オマリズマブ抗体検査を投与前及び治験薬最終投与から 24 週後に実施した。

Table 2-1　　投与量換算表

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					
>1100 ～ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ～ 1300	300	375	450	525						
>1300 ～ 1500	300	375	525	600						

投与不可

白塗り部分：4週間隔投与，網かけ部分：2週間隔投与

投与量換算表に基づき本剤を 4 週又は 2 週間隔で反復皮下投与時の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（Table 2-2）。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。

本剤投与後の血清中遊離 IgE 濃度の平均値は，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期間を通して，1/3 超の検体で定量上限を上回った。

本剤投与後，オマリズマブ-IgE 複合体形成のため，血清中総 IgE 濃度は 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 2-2 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（F1301 試験）

		IGE025		Placebo	
	評価時点	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
オマリズマブ濃度 (μg/mL)	Day 1 投与前 a)	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: 定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR（not reported here）と示した。

* 定量上限以下の定量可能な例数を示す。

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。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 部分集団における薬物動態・薬力学の比較

本剤の PK/PD に及ぼす被験者背景の影響を，作用機序に基づいた母集団 PK/PD 解析により評価した（1.13.1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.7.2-4.1.4）。日本人健康被験者を対象とした A1101 試験及び日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした A1305 試験での血清中遊離 IgE 濃度，総 IgE 濃度，オマリズマブ濃度のデータを用いてモデルを構築し，投与前血清中 IgE 濃度，体重，年齢及び性別の被験者背景の影響を検討した。さらに，これらの国内試験結果に基づいて構築したモデルを用いてシミュレーションを行い，海外で実施した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 007 試験，アレルギー性喘息患者を対象とした 008，009 試験及び国内の A1304 試験の成績と比較し，人種及び疾患の PK/PD に及ぼす影響を検討した。その結果，オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE（オマリズマブ-IgE 複合体）の体内動態は，投与前血清中 IgE 濃度及び体重に影響を受けるが，その他の背景因子である人種や疾患の違いには影響を受けないことが示された。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

日本人スギ花粉症患者を対象とした F1301 試験において投与前及び最終投与後 24 週間での抗オマリズマブ抗体産生の有無を評価した。その結果，薬剤誘発性の抗オマリズマブ抗体は認められなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験 addendum-4.3 項）。

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験） 7
1 背景及び概観 8
1.1 有効性評価の計画 8
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 8
1.1.2 用法・用量の設定根拠（F1301 試験） 10
1.1.3 併用薬の設定根拠（F1301 試験） 12
1.1.4 被験者数の設定根拠（F1301 試験） 12
1.2 有効性の評価方法 12
1.2.1 測定項目 12
1.2.2 評価項目 15
1.2.3 解析対象 18
1.2.4 統計方法 18
1.2.5 部分集団の検討 21
2 個々の試験結果の要約 22
2.1 F1301 試験（評価資料） 22
2.2 A1303 試験（参考資料） 23
2.3 A1305 試験（参考資料） 25
2.4 A1306 試験（参考資料） 26
3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
3.1 試験対象集団 29
3.1.1 選択・除外基準 29
3.1.2 被験者の内訳 29
3.1.3 試験実施計画書の逸脱 30
3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 31
3.1.5 治験薬投与間隔及び投与回数 34
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 34
3.2.1 主要評価項目 34
3.2.2 副次評価項目 36
3.2.3 探索的評価項目 46
3.3 部分集団における結果の比較 47
3.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性別の部分集団 47

3.3.2 中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者 47
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
4.1 用法・用量の検討 52
5 効果の持続，耐薬性 52
5.1 効果の持続 52
5.1.1 2 シーズン目の有効性 52
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 53
6 付録 54

表一覧

Table 1-1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略 8
Table 1-2 投与量換算表（mg/回） 11
Table 1-3 鼻症状の重症度スコア 13
Table 1-4 眼症状の重症度スコア 13
Table 1-5 花粉症の重症度及び病型 13
Table 1-6 併用薬 14
Table 1-7 レスキュー薬 14
Table 1-8 Medication score 14
Table 1-9 日常生活の支障度スコア 15
Table 1-10 本書に示した F1301 試験の評価項目及びその定義 15
Table 1-11 有効性の解析対象集団の定義（F1301 試験） 18
Table 3-1 被験者の内訳（F1301 試験，RAN） 30
Table 3-2 人口統計学的特性（F1301 試験，RAN） 31
Table 3-3 疾患特性（F1301 試験，RAN） 32
Table 3-4 症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（F1301 試験，FAS） 35
Table 3-5 症状ピーク期の鼻症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS） 37
Table 3-6 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） 37
Table 3-7 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） 38
Table 3-8 症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS） 38
Table 3-9 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS） 39
Table 3-10 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬不使用日数（F1301 試験，FAS） 39
Table 3-11 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） 40

Table 3-12 症状ピーク期の眼症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS） 41
Table 3-13 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） 42
Table 3-14 症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS） 42
Table 3-15 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS） 43
Table 3-16 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬不使用日数（F1301 試験，FAS） 43
Table 3-17 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） 44
Table 3-18 症状ピーク期の鼻眼症状に関連する副次評価項目（F1301 試験，FAS） 44
Table 3-19 症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア（F1301 試験，FAS） 45
Table 3-20 症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS（F1301 試験，FAS） 46
Table 3-21 有効性結果の概要（A1303 試験，FAS） 48
Table 3-22 有効性結果の概要（A1305 試験） 50
Table 3-23 有効性結果の概要（A1306 試験，FAS） 51
Table 6-1 選択・除外基準（F1301 試験） 54
Table 6-2 鼻症状の重症度スコア（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験） 56
Table 6-3 眼症状の重症度スコア（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験） 56

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（F1301 試験） 10
Figure 3-1 スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の 1 日平均値の推移（F1301 試験，FAS） 36
Figure 3-2 スギ花粉飛散期の Ocular Symptom Score の 1 日平均値の推移（F1301 試験，FAS） 41
Figure 6-1 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1） 57
Figure 6-2 日常生活に及ぼす影響の調査アレルギー編（WPAI-AS） 59

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［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 項，5.3.5.1-3-A1305 試験-16.1.14 項，5.3.5.2-1-A1306 試験-16.1.14 項）。

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

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。有効性評価の対象とした臨床試験の概略を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略

試験種類	相	試験番号	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数(目標/ランダム化/完了)	治験薬投与期間	有効性の主要評価項目	資料区分	添付資料番号
比較対照試験	III	F1301 (国内)	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	12 週	症状ピーク期の Nasal symptom score の平均値	評価	5.3.5.1-1
	II	A1303 (国内)	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	12 週	治験薬投与期の Nasal symptom medication score の平均値	参考	5.3.5.1-2
	III	A1305 (国内)	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	12 週	治験薬投与期の Nasal symptom medication score の平均値	参考	5.3.5.1-3
非対照試験	III	A1306 (国内)	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	12 週	治験薬投与期の Nasal symptom medication score の平均値	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，A1305 試験，A1306 試験では，重症度基準（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。

本項では有効性の評価資料とした F1301 試験の概要を示し，参考資料とした A1303 試験，A1305 試験，及び A1306 試験の概要は 2 項に示す。個々の試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した治験総括報告書に示す。

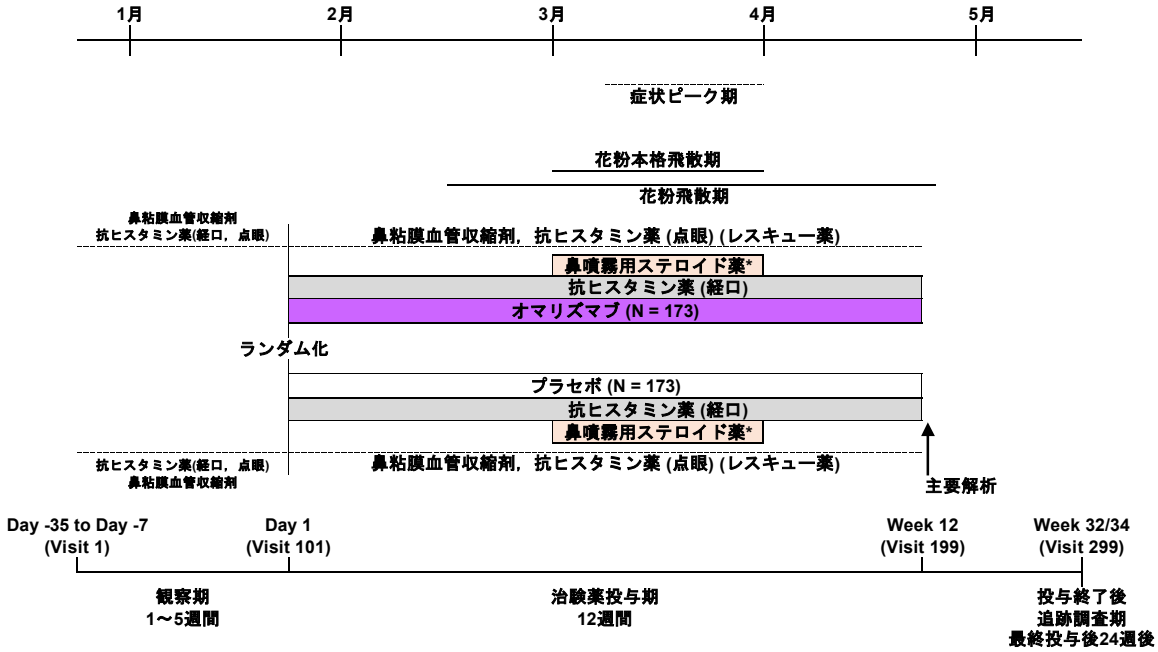
1.1.1.1 F1301 試験（評価資料）

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スギ花粉症の成人及び青少年（12～75 歳）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。本試験は観察期（1～5 週間），治験薬投与期（12 週間），投与終了後追跡調査期（最終投与から 24 週後）の 3 期で構成され，日本の関東地域で実施した。試験デザインを Figure 1-1 に示す。

治験薬投与開始日（Day 1）に，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の 4 つをランダム化層別因子（用語の定義一覧）として，適格被験者（目標被験者数 346 名）をオマリズマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化した。治験薬は，1 月 19 日から 2 月 10 日に投与を開始することとし，ベースラインの血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき投与量換算表（Table 1-2）を用いて決定した投与量（75～600 mg）及び投与間隔（2 週間隔投与又は 4 週間隔投与）で 12 週間皮下投与した。また，治験薬投与期にはフェキソフェナジン塩酸塩（抗ヒスタミン薬，経口）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（鼻噴霧用ステロイド薬，3 月 5 日から 4 月 1 日のみ）を，いずれも症状にかかわらず併用した。さらにレスキュー薬として，治験薬投与期は鼻症状にはトラマゾリン塩酸塩（鼻粘膜血管収縮剤），眼症状にはレボカバスチン塩酸塩（抗ヒスタミン薬，点眼）を，観察期はこれら 2 剤に加えて鼻及び眼症状にフェキソフェナジン塩酸塩を使用可能とした。

また，治験薬最終投与から 24 週後に免疫原性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を評価した。

Figure 1-1　　試験デザイン（F1301 試験）



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。

1.1.2　　用法・用量の設定根拠（F1301 試験）

投与量及び投与間隔

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 1-2）を用いて投与量及び投与間隔を決定することとした。

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。

したがって，F1301 試験で既承認の投与量換算表を用いることは妥当と判断した。

Table 1-2　　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					
>1100 ～ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ～ 1300	300	375	450	525						
>1300 ～ 1500	300	375	525	600						

投与不可

白塗り部分：4週間隔投与，網かけ部分：2週間隔投与

投与開始期間

治験薬投与開始期間は，以下に示す過去のスギ花粉飛散開始日及び飛散量の推移，オマリズマブの効果発現に要する期間，並びに 346 名の被験者全員が治験薬投与を開始できる期間を考慮し，2018 年 1 月中旬から 2 月中旬までの約 3 週間と設定した。スギ花粉の飛散時期は毎年変動することから，実際の治験薬投与開始期間は，2017 年末時点のスギ花粉飛散予測に基づき治験依頼者が決定した。

- 過去のスギ花粉飛散開始日及び飛散量の推移：スギ花粉飛散開始日は，スギ花粉が 1 日 1 個 /cm^2 以上，2 日連続して観測された場合の最初の日と定義されている。東京地方のスギ花粉飛散開始日の過去 10 年間の平均は 2 月 16 日である[東京都福祉保健局 2016]。また，東京地方のスギ花粉飛散量は，例年 3 月上旬から 4 月上旬にかけてピークに達し，4 月末までに収束する。
- オマリズマブの効果発現に要する期間：オマリズマブは，既に炎症細胞表面上の FcεRI に結合している IgE に結合することができず[Shields et al. 1995]，FcεRI に結合した IgE の turn over にはある程度の時間が必要である。鼻抗原誘発試験の結果，オマリズマブの効果発現に 2 週間程度，最大効果発現に 4 週間程度を要することが示された[Lin et al. 2004]。

2017 年末時点の関東地域のスギ花粉飛散開始日は 2018 年 2 月 15 日とほぼ例年どおりであったことから [日本気象協会 2017]，本試験の治験薬投与開始期間は 2018 年 1 月 19 日から 2 月 10 日とした。

治験薬投与期間

全被験者で，スギ花粉本格飛散期及びほとんどのスギ花粉飛散期に治験薬が投与されるよう，治験薬投与期は 12 週間とした。

1.1.3 併用薬の設定根拠（F1301 試験）

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（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）。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た。また，スギ花粉症状が重症化するスギ花粉本格飛散期は，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，実際の併用期間は 3 月 5 日から 4 月 1 日とした。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。

1.1.4 被験者数の設定根拠（F1301 試験）

第一種の過誤確率を両側 5%，Nasal Symptom Score の平均値の投与群間差を 0.87，共通の標準偏差を 2.35 と仮定した場合，検出力 90%で Nasal Symptom Score の平均値の投与群間差を検出するためには各群 155 名の被験者を必要とした。早期中止率を約 10%と仮定し，各群 173 名，計 346 名の被験者をランダム化することとした。なお，Nasal Symptom Score の平均値の投与群間差 0.87（1 鼻症状あたり 0.29）は臨床的に重要と判断される値 [Higaki et al. 2013]であり，標準偏差約 2.35 は A1305 試験の重症患者を対象とした解析で得られた値である。

1.2 有効性の評価方法

本項では，有効性の評価資料とした F1301 試験の有効性の評価方法の概要を示す。有効性評価の対象としたすべての試験（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）の評価方法の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

1.2.1 測定項目

1.2.1.1 鼻症状，眼症状

被験者は，観察期及び治験薬投与期を通して，鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）は Table 1-3，眼症状（眼のかゆみ，涙目）は Table 1-4 に従い，各症状の 1 日の重症度スコアを電子日誌に毎日 1 回記録した。

Table 1-5 に従い，スギ花粉症の重症度を決定した。

Table 1-3　　鼻症状の重症度スコア

点数（1 日）	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
鼻汁（1 日の擤鼻回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0
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	口呼吸は全くないが鼻閉あり	なし

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版より一部改変

Table 1-4　　眼症状の重症度スコア

点数（1 日）	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

[奥田 他 1997] より一部改変

Table 1-5　　花粉症の重症度及び病型

		くしゃみ又は鼻汁の重症度スコア*				
		4	3	2	1	0
鼻閉の重症度スコア	4	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症
	3	最重症	重症	重症	重症	重症
	2	最重症	重症	中等度	中等度	中等度
	1	最重症	重症	中等度	軽度	軽度
	0	最重症	重症	中等度	軽度	無症状

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版より一部改変

* より高い重症度スコアを採用する

病型：白色セルはくしゃみ及び鼻漏型，薄灰色セルは鼻閉型，濃灰色セルは充全型

1.2.1.2　併用薬及びレスキュー薬の使用

治験薬投与期に Table 1-6 に示す併用薬を症状の重症度によらず使用し，観察期及び治験薬投与期に Table 1-7 に示すレスキュー薬を基準に合致する場合のみ使用可能とした。被験者は 1 日に使用したフェキソフェナジン塩酸塩の錠剤数，及び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使用回数をそれぞれ電子日誌に毎日 1 回記録した。

Table 1-8 に従い，1 日に使用された各併用薬及びレスキュー薬に Medication Score を付与した。

Table 1-6 併用薬

投与期間	薬剤	用法・用量
観察期	なし	–
治験薬投与期の全期間	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 3 月 5 日から 4 月 1 日	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（15 歳以上 75 歳未満は 50 µg，12 歳以上 15 歳未満は 25 µg），1 日 2 回

Table 1-7 レスキュー薬

投与期間	薬剤	用法・用量
観察期	フェキソフェナジン塩酸塩	経口，1 回 60 mg，1 日最大 2 回まで。Table 1-3 に基づくくしゃみ，鼻汁，又は鼻閉の重症度スコアが 2 以上の場合に使用可能。
観察期及び治験薬投与期	トラマゾリン塩酸塩	点鼻，1 回 2～3 滴，1 日最大 4 回まで。Table 1-3 に基づく鼻閉の重症度スコアが 2 以上の場合に使用可能（観察期はフェキソフェナジン塩酸塩の使用後も鼻閉が改善しない場合のみ使用可能）。
観察期及び治験薬投与期	レボカバスチン塩酸塩	点眼，1 回 1～2 滴，1 日最大 4 回まで。Table 1-4 に基づく眼のかゆみ又は涙目の重症度スコアが 2 以上の場合に使用可能。

Table 1-8 Medication score

薬剤	点数（1 日）
フルチカゾンプロピオン酸エステル（鼻噴霧用）	2
フェキソフェナジン塩酸塩（経口）	1
トラマゾリン塩酸塩（点鼻用）	1
レボカバスチン塩酸塩（点眼用）	1

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版
不使用の薬剤には 0 点を付与した。

1.2.1.3 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）

日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）は国内の標準的な QOL 評価ツールであり（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版），パート I 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），パート II QOL 質問 17 項目（「日常生活」，「戸外活動」，「社会生活」，「睡眠」，「身体」，「精神生活」の 6 ドメイン），及びパート III 総括的状態の 3 つで構成される（Figure 6-1）。評価来院の診察前に，被験者自身が JRQLQ No.1 を用いて，直近 1～2 週間でもっともひどかった鼻眼 6 症状の程度（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 0（最良スコア）～4（最悪スコア）の 5 段階で評価した。

1.2.1.4 日常生活の支障度

Table 1-9 に従い，観察期及び治験薬投与期を通して，被験者は 1 日の日常生活の支障度スコアを電子日誌に毎日 1 回記録した。

Table 1-9 日常生活の支障度スコア

点数（1 日）	4	3	2	1	0
日常生活の支障度*	全くできない	手につかないほど苦しい	3 点と 1 点の中間	あまり差し支えない	支障なし

* 仕事，勉学，家事，睡眠，外出等への支障

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版より一部改変

1.2.1.5 日常生活に及ぼす影響の調査アレルギー編（WPAI-AS）

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]は，労働又は学習生産性及び日常生活に及ぼすアレルギーの影響を評価するための質問票であり，労働（Q1～4）及び学業（Q5～8）に関するそれぞれ 4 つの質問と日常生活への影響の質問（Q9）の 9 項目で構成される（Figure 6-2）。評価来院の診察前に，被験者自身が WPAI-AS を用いて就業又は就学の有無（Q1 又は Q5），1 週間あたりの通常の労働又は授業時間（Q2 又は Q6），直近 1 週間の欠勤又は欠席時間（Q3 又は Q7）を回答し，直近 1 週間の仕事又は学習効率に対するアレルギー症状の影響度（Q4 又は Q8）及び日常の諸活動に対するアレルギー症状の影響度（Q9）を 0（全く影響なし）～10（完全な妨げ）の 11 段階で評価した。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（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。

1.2.2 評価項目

本書に示した F1301 試験の評価項目及びその定義を Table 1-10 に示す。

Table 1-10 本書に示した F1301 試験の評価項目及びその定義

カテゴリー	評価項目	定義
症状ピーク期の鼻症状に関連する評価項目		
◎	症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値	Nasal Symptom Score は 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）。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。
○	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	Table 1-3 に基づき記録された各鼻症状スコア（範囲：0～4）の症状ピーク期の和を記録のある日数で除した値。
○	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	症状ピーク期のすべての鼻症状スコアが 0 又は 1 であった日の合計日数。
○	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	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 21 日中 18 日（症状ピーク期が 21 日超に延長された場合は，症状ピーク期日数-4 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 であった被験者と定義した。これらの被験者の割合は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に算出した。

カテゴリー	評価項目	定義
○	症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値	Nasal Symptom Medication Score は Table 1-3 に基づき記録された 3 つの鼻症状スコア及び Table 1-8 に従い使用した鼻薬剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩）に付与した Medication Score の 1 日の合計点（範囲：0～16）。平均値は，症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	鼻症状レスキュー薬 Medication Score として，Table 1-8 に従いトラマゾリン塩酸塩を使用した日に 1 点を付与した。平均値は，症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の和を使用有無の記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬不使用日数	症状ピーク期のトラマゾリン塩酸塩を使用しなかった日の合計日数。
○	症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の総使用回数	症状ピーク期のトラマゾリン塩酸塩の合計使用回数。
○	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	症状ピーク期のすべての鼻症状スコアが 0 又は 1 で，かつトラマゾリン塩酸塩を使用しなかった日の合計日数。
症状ピーク期の眼症状に関連する評価項目		
○	症状ピーク期の Ocular Symptom Score の平均値	Ocular Symptom Score は Table 1-4 に基づき記録された 2 つの眼症状スコアの 1 日の合計点（範囲：0～8）。平均値は，症状ピーク期の Ocular Symptom Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の眼のかゆみ及び涙目の重症度スコアの平均値	Table 1-4 に基づき記録された各眼症状スコア（範囲：0～4）の症状ピーク期の和を記録のある日数で除した値。
○	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	症状ピーク期のすべての眼症状スコアが 0 又は 1 であった日の合計日数。
○	症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値	Ocular Symptom Medication Score は Table 1-4 に基づき記録された 2 つの眼症状スコア及び Table 1-8 に従い使用した眼薬剤（フェキソフェナジン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩）に付与した Medication Score の 1 日の合計点（範囲：0～10）。平均値は，症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	眼症状レスキュー薬 Medication Score として，Table 1-8 に従いレボカバスチン塩酸塩を使用した日に 1 点を付与した。平均値は，症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の和を使用有無の記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の眼症状レスキュー薬不使用日数	症状ピーク期のレボカバスチン塩酸塩を使用しなかった日の合計日数。
○	症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の総使用回数	症状ピーク期のレボカバスチン塩酸塩の合計使用回数。
症状ピーク期の鼻眼症状に関連する評価項目		
○	症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Score の平均値	Nasal Ocular Symptom Score は Table 1-3 に基づき記録された 3 つの鼻症状スコア及び Table 1-4 に基づき記録された 2 つの眼症状スコアの 1 日の合計点（範囲：0～20）。平均値は，症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Medication Score の平均値	Nasal Ocular Symptom Medication Score は Table 1-3 及び Table 1-4 に基づき記録された 3 つの鼻症状スコア及び 2 つの眼症状スコア，並びに Table 1-8 に従い使用した鼻眼薬剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩）に付与した Medication Score の 1 日の合計点（範囲：0～25）。平均値は，症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Medication Score の和を記録のある日数で除した値。

カテゴリー	評価項目	定義
○	症状ピーク期の鼻眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	Table 1-8 に従い，鼻症状レスキュー薬 Medication Score としてトラマゾリン塩酸塩を使用した日に 1 点，眼症状レスキュー薬 Medication Score としてレボカバスチン塩酸塩を使用した日に 1 点を付与した。平均値は，症状ピーク期の鼻症状及び眼症状レスキュー薬 Medication Score の和を使用有無の記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の鼻眼症状レスキュー薬不使用日数	症状ピーク期のトラマゾリン塩酸塩及びレボカバスチン塩酸塩を使用しなかった日の合計日数。
その他の評価項目		

○	症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア	症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 評価に基づく以下 3 パートスコア及びパート II の 6 ドメインスコア（各質問は 0～4 点）：
		• パート I スコア：鼻眼 6 症状のスコアの平均値
		• パート II スコア：QOL への影響度の質問 17 項目の平均値
		  • 日常生活スコア：質問 1～5 の平均値
		  • 戸外活動スコア：質問 6 及び 7 の平均値
		  • 社会生活スコア：質問 8～10 の平均値
		  • 睡眠スコア：質問 11 のスコア
		  • 身体スコア：質問 12 及び 13 の平均値
		  • 精神生活スコア：質問 14～17 の平均値
		• パート III スコア：総括的状態のスコア

○	症状ピーク期の日常生活の支障度スコアの平均値	Table 1-9 に基づき記録された日常生活の支障度スコア（範囲：0～4）の症状ピーク期の和を記録のある日数で除した値。
△	症状ピーク期のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数	症状ピーク期のすべての鼻症状スコア及び眼症状スコアが 0 又は 1 であった日の合計日数。
△	症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS	症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS 評価に基づく以下 4 ドメイン： • 労働／勉学時間損失率 (%)：1 週間あたりの通常の労働又は授業時間に占める直近 1 週間の欠勤又は欠席時間の割合（Q3／Q2 × 100 又は Q7／Q6 × 100） • 労働／勉学能率低下率 (%)：直近 1 週間の仕事又は学習効率に対するアレルギー症状の影響度（Q4／10 × 100 又は Q8／10 × 100） • 全般労働／勉学障害率 (%)：労働／勉学時間損失率に，1 週間あたりの通常の労働又は授業時間に占める直近 1 週間の勤務又は出席時間の割合と労働／勉学能率低下率の積を加えた複合的な指標（ [Q3／Q2 + (1 − Q3／Q2) × Q4／10] × 100 又は [Q7／Q6 + (1 − Q7／Q6) × Q8／10] × 100） • 日常生活障害率 (%)：直近 1 週間の日常の諸活動に対するアレルギー症状の影響度（Q9／10 × 100）

評価項目カテゴリー：◎ = 主要評価項目，○ = 副次評価項目，△ = 探索的評価項目

有効性の評価項目の設定根拠

F1301 試験の主要目的は，オマリズマブを標準治療に上乗せ投与したときの症状ピーク期の鼻症状改善効果を標準治療と比較検証することである。したがって，主要評価項目は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評価項目である Nasal Symptom Score とした（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 版）。主要評価項目の評価期間である症状ピーク期は，スギ花粉症症状の悪化期間が例年 3 週間以上と考えられることを踏まえ，データベース固定前に盲検下で算出した Nasal Symptom Score の 1 日平均値の累計が最大となる 3 週間とした。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た。さらに，オマリズマブの上乗せ効果を適切に評価するため，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）

併用期間の 70%以上が当該 3 週間に含まれる，又は当該 3 週間の 70%以上が鼻噴霧用ステロイド薬併用期間を含むこととし，いずれの基準も満たさない場合は，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。

また，[redacted]相談での医薬品医療機器総合機構の助言に基づき，オマリズマブの有効性を多角的に評価するため，症状ピーク期にすべての鼻症状が軽度以下であった日（すべての鼻症状スコアが 0 又は 1 であった日）を副次評価項目に含めた。

1.2.3 解析対象

F1301 試験の有効性の解析対象集団の定義を Table 1-11 に示す。

Table 1-11 有効性の解析対象集団の定義（F1301 試験）

解析対象集団	定義
ランダム化集団（RAN）	ランダム化したすべての被験者で，治験薬投与の有無は問わない。ただし，誤ってランダム化された被験者を除く。
最大の解析対象集団（FAS）	RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者。Intent-to-treat の原則に則り，ランダム化時に割り付けた投与群に従って被験者を解析することとした。

1.2.4 統計方法

1.2.4.1 データの取扱い

ランダム化層別因子

RAN の 8 名は，誤ったランダム化層別因子が IRT に入力された（3.1.3 項）。したがって，電子日誌（治験薬投与開始時のスギ花粉症症状の有無）及び電子症例報告書（年齢，通年性アレルギー性鼻炎の合併の有無，投与間隔）から導出したランダム化層別因子情報を用いて解析した。

欠測値

主要評価項目の補足的解析及び感度分析（1.2.4.2.1 項）を除き，いずれの評価項目も欠測値は補完しなかった。日数に関する評価項目（症状ピーク期にすべての鼻症状が軽度以下，すべての眼症状が軽度以下，及びすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数，症状ピーク期の鼻症状，眼症状，及び鼻眼症状のレスキュー薬不使用日数，並びに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）は，症状スコアの記録がない日は中等症以上の症状があった日，レスキュー薬使用有無の記録がない日はレスキュー薬を使用した日として取り扱った。

電子日誌データ

0:00 AM から 1:59 AM に記録された電子日誌データは，前日のデータとして取り扱った。

評価来院データ

技術的問題により，1 回の評価来院で JRQLQ No.1 又は WPAI-AS データが複数回入力された場合，電送されたデータのうちの初回入力データを採用した。

WPAI-AS の質問のうち，労働及び学業の両方に回答した被験者のデータは，それぞれのカテゴリーで集計した。また，以下の論理的矛盾のあるデータは解析対象から除外した。

- 1 週間あたりの通常の労働時間（Q2）が 0，かつ就業の有無（Q1）があり
- 1 週間あたりの通常の授業時間（Q6）が 0，かつ就学の有無（Q5）があり
- 1 週間あたりの通常の労働時間（Q2）が直近 1 週間の欠勤時間（Q3）未満
- 1 週間あたりの通常の授業時間（Q6）が直近 1 週間の欠席時間（Q7）未満

1.2.4.2 評価項目の解析

1.2.4.2.1 主要評価項目の解析

主要評価項目の主要解析

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。本解析は FAS のうち，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である被験者を対象とし，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 の平均値について，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。

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

主要評価項目の補足的解析

主要評価項目に対する鼻閉レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩）の影響を考慮するため，Nasal Symptom Score を構成する各鼻症状の重症度スコアのうち，鼻閉の重症度スコア（nasal congestion score，NCS）を鼻閉レスキュー薬の使用状況に応じて調整した鼻閉の重症度スコア（Adjusted nasal congestion score，AdNCS）で置き換えて，主要評価項目の主要解析と同じ解析を実施した。

AdNCS の定義は以下とした：

- NCS が非欠測の症状ピーク期初日：NCS と同一（AdNCS (n) = NCS (n)），$n \geq 1$
- NCS が非欠測の症状ピーク期初日以降［Day (d)］：
  - 鼻閉レスキュー薬を使用しなかった被験者は NCS と同一：AdNCS (d) = NCS (d)
  - 鼻閉レスキュー薬を使用した被験者は，NCS 又は前日の AdNCS のいずれか高い値：NCS (d) 又は AdNCS (d-1)

NCS の記録のない日の AdNCS は欠測値とみなし補完しなかった。前日の NCS の記録がなく，前日の AdNCS が欠測となる場合は，前日の AdNCS を直近の非欠測 AdNCS で補完した［AdNCS (d-1) = AdNCS (d-x)］。

主要評価項目の感度分析

主要評価項目の主要解析の対象集団から除外された被験者割合が，治験実施計画書で想定した脱落率（10%）より高い場合に，主要評価項目の主要解析での欠測値の取扱いに対する感度分析を実施することとした。本解析は，FAS のうち症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 1 日以上である被験者を対象とし，Missing at Random（MAR）の仮定の下で多重補完法を用いて欠測値を補完し，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実施する計画とした。

症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%未満である被験者割合が 10%未満であったことから，本解析は実施しなかった。

1.2.4.2.2 副次評価項目の解析

副次評価項目の解析対象集団は，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，多重性の調整は行わなかった。

スコアの平均値

Table 1-10 に示した副次評価項目のうち，症状ピーク期の症状，併用薬，レスキュー薬，又は日常生活の支障度に関するスコアの平均値は，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%CI を層の重みを考慮して算出し，症状ピーク期の Ocular Symptom Score の平均値は p 値も算出した。

症状が軽度以下であった日数，完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者割合，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

Table 1-10 に示した副次評価項目のうち，症状ピーク期の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に関する評価項目は，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%CI 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，症状ピーク期のすべての鼻症状が軽度以下であった日数及び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は，2 日ごとの日数カテゴリー別に該当被験者数とその割合を算出した。

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割合を，解析対象集団に対して算出した。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%CI 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。

JRQLQ No.1 スコア

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解析した。本解析では，3 パート及びパート II の 6 ドメインスコア（Table 1-10）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%CI を層の重みを考慮して算出した。

1.2.4.2.3 探索的評価項目の解析

症状ピーク期のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数，スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の平均値は，各期間の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に記述統計量を算出した。

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解析した。本解析では，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%CI 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。

1.2.5 部分集団の検討

F1301 試験の主要評価項目である症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値の部分集団解析では，以下の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%CI 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。

- 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）
- 通年性アレルギー性鼻炎の合併（あり，なし）
- ベースラインの血清中スギ花粉特異的 IgE 濃度のスコア（3 点，4 点，5/6 点）
- ベースラインの血清中総 IgE 濃度（四分位）
- 前シーズン（2017 年）のスギ花粉症症状の重症度（最重症，重症，中等症）
- 前シーズン（2017 年）のスギ花粉症の病型（くしゃみ及び鼻漏型，鼻閉型，充全型）

2 個々の試験結果の要約

2.1 F1301 試験（評価資料）

治験の標題： 推奨される既存治療でコントロール不十分な重症スギ花粉症の成人及び青少年患者を対象に，オマリズマブの有効性及び安全性を評価する，12 週間投与，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 III 相試験

目的： 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に，標準治療に上乗せ投与したときのオマリズマブの有効性を，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値を指標として標準治療と比較検証する。

治験デザイン： 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

実施国： 日本

対象： 直近のスギ花粉 2 シーズン（2016 年及び 2017 年）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，及び抗プロスタグランジン D_2・トロンボキサン A_2 薬のうち 1 剤以上が投与され，かつ，前シーズンにコントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症症状が 1 週間以上持続した 12 歳以上 75 歳未満の重症又は最重症スギ花粉症患者で，スギ花粉特異的 IgE 血清濃度スコア（CAP-RAST/FEIA，ImmunoCAP，又は MAST）が 3 点以上の患者を対象とした。コントロール不十分な重症又は最重症の花粉症症状は，3 つの鼻症状すべてが発現し，かつ，少なくとも 1 症状は Table 1-3 に基づく重症度スコアが 3 点以上であることと定義した。スギ花粉飛散期開始日から治験薬投与開始日までの間に，鼻症状又は眼症状のいずれか（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，眼のかゆみ，又は涙目）の重症度スコアが 1 点以上である日が 2 日以上認められた被験者，又は鼻症状のいずれか（くしゃみ，鼻汁，又は鼻閉）及び眼症状のいずれか（眼のかゆみ又は涙目）の重症度スコアが 1 点以上である日が 1 日以上認められた被験者をランダム化した。

用法・用量： ベースラインの総 IgE 濃度及び体重に基づき，投与量換算表（Table 1-2）を用いて決定した投与量（75～600 mg）及び投与間隔（2 週又は 4 週）でオマリズマブ又はプラセボを 12 週間皮下投与した。

被験者数： 目標ランダム化被験者数：346 名

ランダム化被験者数：337 名（オマリズマブ群 162 名，プラセボ群 175 名）

投与期間： 観察期：1～5 週間

治験薬投与期：12 週間

投与終了後追跡調査期：最終投与から 24 週後

評価項目： **有効性：**

主要評価項目：症状ピーク期の Nasal symptom score の平均値

副次評価項目及び探索的評価項目は 2.7.6-Table 4-11 に示す。

安全性：

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，免疫原性

PK/PD：

血清中オマリズマブ濃度，血清中遊離 IgE 濃度，血清中総 IgE 濃度

解析手法： 主要評価項目である症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値の主要解析では，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に，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，両側有意水準 5%で群間差を検定した。

副次評価項目及び探索的評価項目の解析手法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

有効性の結果： 主要評価項目である症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値の投与群間差（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%CI）］であり，投与群間に有意な差が認められたことから（$p < 0.001$），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。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[Higaki et al. 2013，岡野 2013]，オマリズマブの鼻症状改善効果は臨床的にも意味があると考える。

安全性の結果： 有害事象発現率は投与群間で同程度（オマリズマブ群 27.3%，プラセボ群 27.4%）であり，重度の有害事象は認められなかった。死亡はなく，重篤な有害事象はオマリズマブ群の 1 名に発現した（中等度の精巣新生物）。

PK/PD の結果： オマリズマブ群では，治験薬投与後，血清中オマリズマブ濃度の上昇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目標とした 25 ng/mL（10 IU/mL）を下回った。また，トラフ時点での平均血清中総 IgE 濃度は投与前に比べて約 4 倍の増加を示した。

2.2 A1303 試験（参考資料）

治験の標題： 季節性アレルギー性鼻炎に対する IGE025 のプラセボを対照とした比較試験

目的： 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，オマリズマブの有効性及び安全性をプラセボを対照に比較検討する。

治験デザイン： 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

実施国： 日本

対象： 20 歳以上 65 歳未満の現病歴が 2 年以上の中等症又は重症スギ花粉症患者で，観察期（Visit 3）の 1 ヵ月前にはアレルギー性鼻炎の症状がない患者とした。中等症又は重症スギ花粉症の定義は，前シーズンに 1 週間以上持続したスギ花粉症症状（くしゃみ発作，鼻のそう痒感，鼻汁，鼻閉，目のそう痒感，涙目，目の充血，のどのそう痒感）のうち 4 症状以上が Table 6-2 及び Table 6-3 に基づき中等症又は重症と判定され，そのうち 2 症状以上は鼻症状である場合とした。

用法・用量： 観察期の血清中総 IgE 濃度の最高値及び体重に基づき，投与量換算表（5.3.5.1-2-A1303 試験-表 9.4a）を用いて決定した投与量及び投与間隔（150 又は 300 mg を 2 週間隔，225，300 又は 375 mg を 4 週間隔）でオマリズマブ又はプラセボを 12 週間皮下投与した。

被験者数： 計画：100 名（1 群 50 名）
組入れ時：100 名（オマリズマブ群 50 名，プラセボ群 50 名）
解析時：FAS，SAF 98 名（オマリズマブ群 48 名，プラセボ群 50 名）
PPS 90 名（オマリズマブ群 43 名，プラセボ群 47 名）

投与期間： 観察期：12 週間
治験薬投与期：12 週間
追跡調査期：8 週間（4 週間隔投与）又は 10 週間（2 週間隔投与）

評価項目： **有効性：**

- 主要評価項目：Nasal Symptom Medication Score の平均値（範囲：0〜15，4 つの鼻症状スコア及び使用した鼻レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）。主要解析として治験薬投与期の値，副次的解析としてスギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期の値を評価した。
- 副次評価項目：治験薬投与期，スギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期の以下の項目
  - Nasal Symptom Score の平均値（範囲：0〜12，4 つの鼻症状スコアの合計点）
  - 鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0〜3，使用した鼻レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）
  - Ocular Symptom Medication Score の平均値（範囲：0〜10，3 つの眼症状スコア及び使用した眼レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）

- Ocular Symptom Score の平均値（範囲：0～9，3 つの眼症状スコアの合計点）
- 眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0～1，使用した眼レスキュー薬に付与した Medication Score）
- 治験薬投与期のレスキュー薬の総使用量又は使用回数（経口薬は 1 日あたりの錠剤数，点鼻及び点眼薬は 1 日あたりの回数）の平均値及び使用日数の平均値
- 効果不十分により中止した被験者数

使用可能な鼻レスキュー薬：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），硝酸ナファゾリン（点鼻液）

使用可能な眼レスキュー薬：クロモグリク酸ナトリウム（点眼液）

各症状スコアの定義は Table 6-2 及び Table 6-3 に示した。Medication Score はいずれのレスキュー薬も 1 点であった。

安全性：

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，免疫原性

PK/ PD：

治験薬投与前，治験薬投与開始から 4，12 週後，及び追跡調査時（治験薬最終投与の 12 週後）の血清中遊離 IgE 濃度

解析手法：

主要評価項目である Nasal Symptom Medication Score の平均値を指標として，両側有意水準 5%でプラセボを対照にオマリズマブの有効性を検討した。本解析は FAS を対象とし，投与群，投与間隔（2 週，4 週）及び地域（施設）を要因とする分散分析モデルを用いて，治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値について，各投与群の最小二乗平均，最小二乗平均の投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）及び p 値を算出した。また，PPS を対象に主要評価項目の解析を実施した。有効性の副次評価項目のうち，治験薬投与期のレスキュー薬の総使用量の平均値及び使用日数の平均値は Wilcoxon 標本検定を用いて解析し，その他の評価項目は主要評価項目と同じモデルを用いて解析した。

有効性の結果：

主要評価項目である治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（最小二乗平均 ± 標準誤差）は，オマリズマブ群が 1.391 ± 0.1769，プラセボ群が 2.499 ± 0.1740 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で有意に低く（$p < 0.0001$），オマリズマブによる鼻症状改善効果が示された。また，治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値カテゴリー別（1 点毎）の被験者割合をヒストグラムで図示した結果，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低スコアカテゴリーの被験者割合が高かった。スギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期の Nasal Symptom Medication Score の平均値の結果は，治験薬投与期の結果と同様であった。

安全性の結果：

有害事象発現率は投与群間で同程度（オマリズマブ群 64.6%，プラセボ群 68.0%）であり，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。死亡はなく，重篤な有害事象はオマリズマブ群の 1 名に発現した（重度の潰瘍性大腸炎）。

PK/PD の結果：

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 4 週後，12 週後のいずれの時点でも目標値である 25 ng/mL 以下に減少した。

2.3 A1305 試験（参考資料）

治験の標題： 季節性アレルギー性鼻炎に対する IGE025 のトシル酸スプラタストを対照とした比較試験

目的： 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値を指標として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。

治験デザイン： 多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間比較試験

実施国： 日本

対象： 20 歳以上 65 歳未満の現病歴が 2 年以上の中等症又は重症スギ花粉症患者で，観察期（Visit 1）の 1 ヵ月前にはアレルギー性鼻炎の症状がない患者とした。中等症又は重症スギ花粉症の定義は，前シーズンに 1 週間以上持続したスギ花粉症症状（くしゃみ発作，鼻のそう痒感，鼻汁，鼻閉，目のそう痒感，涙目，目の充血，のどのそう痒感）のうち 4 症状以上が Table 6-2 及び Table 6-3 に基づき中等症又は重症と判定され，そのうち 2 症状以上は鼻症状である場合とした。

用法・用量： 観察期（Visit 1）の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき，投与量換算表（5.3.5.1-3-A1305 試験-表 9.4-1）を用いて決定した投与量及び投与間隔（150 又は 300 mg を 2 週間隔，225，300 又は 375 mg を 4 週間隔）でオマリズマブを 12 週間皮下投与した。トシル酸スプラタストは 1 回 1 カプセル（100 mg），1 日 3 回毎食後に 12 週間経口投与した。

被験者数： 計画：300 名（1 群 150 名）

組入れ時：308 名（オマリズマブ群 155 名，トシル酸スプラタスト群 153 名）

解析時：FAS，SAF 307 名（オマリズマブ群 154 名，トシル酸スプラタスト群 153 名）

PPS 291 名（オマリズマブ群 146 名，トシル酸スプラタスト群 145 名）

投与期間： 観察期：4 週間

治験薬投与期：12 週間

追跡調査期：8 週間（4 週間隔投与）又は 10 週間（2 週間隔投与）

評価項目： **有効性：**

- 主要評価項目：Nasal Symptom Medication Score の平均値（範囲：0～15，4 つの鼻症状スコア及び使用した鼻レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）。主要解析として治験薬投与期の値，補足的解析としてスギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期の値を評価した。
- 副次評価項目：治験薬投与期，スギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期の以下の項目
  - Nasal Symptom Score の平均値（範囲：0～12，4 つの鼻症状スコアの合計点）
  - 鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0～3，使用した鼻レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）
  - Ocular Symptom Medication Score の平均値（範囲：0～10，3 つの眼症状スコア及び使用した眼レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）
  - Ocular Symptom Score の平均値（範囲：0～9，3 つの眼症状スコアの合計点）
  - 眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0～1，使用した眼レスキュー薬に付与した Medication Score）
  - 個別症状の重症度スコアの平均値（範囲：0～3）
  - 治験薬投与期のレスキュー薬の総使用量又は使用回数（経口薬は 1 日あたりの錠剤数，点鼻及び点眼薬は 1 日あたりの回数）の平均値及び使用日数の平均値

使用可能な鼻レスキュー薬：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），硝酸ナファゾリン（点鼻液）

使用可能な眼レスキュー薬：クロモグリク酸ナトリウム（点眼液）

各症状スコアの定義は Table 6-2 及び Table 6-3 に示した。Medication Score はいずれのレスキュー薬も 1 点であった。

安全性：

有害事象，臨床検査値，免疫学的検査値，バイタルサイン，免疫原性

PK/ PD：

治験薬投与前，治験薬投与開始から 4，12 週後，及び追跡調査時（治験薬最終投与 12 週後）の血清中遊離 IgE 濃度，血清中総 IgE 濃度

解析手法： 主要評価項目である Nasal Symptom Medication Score の平均値を指標として，PPS を対象に両側 95%信頼区間法を用いて，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した。本解析では非劣性マージンは 0.5 とし，Nasal Symptom Medication Score の平均値について，各投与群の最小二乗平均，最小二乗平均の投与群間差（オマリズマブ群 − トシル酸スプラタスト群）及びその 95%CI，並びに p 値を，治療群を固定効果，投与間隔及び施設（地域）をランダム効果とする分散分析モデルを用いて算出した。非劣性が検証できた場合は FAS を対象に優越性を検証することとした。有効性の副次評価項目のうち，治験薬投与期のレスキュー薬の総使用量の平均値及び使用日数の平均値は Wilcoxon 2 標本検定を用いて解析し，その他の評価項目は主要評価項目と同じモデルを用いて解析した。

有効性の結果： PPS での主要評価項目である治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（最小二乗平均 ± 標準誤差）は，オマリズマブ群が 1.517 ± 0.348，トシル酸スプラタスト群が 2.215 ± 0.347，投与群間差（95%CI）が−0.698（−0.993，−0.403）であり，トシル酸スプラタスト群に比べてオマリズマブ群で有意に低かった（$p < 0.0001$）。95%CI の上限値が非劣性マージン 0.5 を下回ったことから，トシル酸スプラタストに対するオマリズマブの非劣性が検証された。また，スギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期でも同様に非劣性が検証された。PPS で非劣性が検証されたことから FAS での優越性を検証した結果，Nasal Symptom Medication Score の平均値は，いずれの期間でも最小二乗平均の投与群間差の 95%CI の上限値が 0 を下回り，トシル酸スプラタストに対するオマリズマブの優越性が検証された。

安全性の結果： 有害事象発現率は投与群間で同程度（オマリズマブ群 66.2%，トシル酸スプラタスト群 61.4%）であり，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。

PK/PD の結果： オマリズマブ群の血清中遊離 IgE 濃度の中央値は，いずれの用量群でも，治験薬投与前は定量上限（150 ng/mL）以上であったが，治験薬投与開始から 4 週後及び 12 週後は目標値である 25 ng/mL 以下に減少した。オマリズマブ群の血清中総 IgE 濃度は，治験薬投与開始から 4 週後にベースラインに比べて顕著に増加し，12 週後も高値を示したが，追跡調査時は減少傾向を示した。

2.4 A1306 試験（参考資料）

治験の標題： 季節性アレルギー性鼻炎に対する IGE025 のオープン試験（再投与試験）

目的： 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象にオマリズマブの有効性及び安全性を検討したプラセボ対照比較試験（A1303 試験）でオマリズマブが投与された患者を対象に，翌シーズンにオマリズマブを再投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

治験デザイン： 多施設共同，非盲検，非対照試験

実施国： 日本

対象： A1303 試験でオマリズマブが投与され，翌シーズンもオマリズマブの再投与を希望する中等症又は重症スギ花粉症患者で，かつ治験担当医師がオマリズマブ再投与に問題がないと判断する患者

用法・用量： 観察期（Visit 1）の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき，投与量換算表（5.3.5.2-1-A1306 試験-表 9.4-1）を用いて決定した投与量及び投与間隔（150 又は 300 mg を 2 週間隔，225，300 又は 375 mg を 4 週間隔）でオマリズマブを 12 週間皮下投与した。

被験者数：
計画：47 名
組入れ時：34 名
解析時：FAS，SAF 34 名
PPS 33 名

投与期間：
観察期：4 週間
治験薬投与期：12 週間
追跡調査期：8 週間（4 週間隔投与）又は 10 週間（2 週間隔投与）

評価項目：

有効性：

治験薬投与期，スギ花粉飛散期，及びスギ花粉本格飛散期の以下の評価項目：

- Nasal Symptom Medication Score の平均値（範囲：0～15，4 つの鼻症状スコア及び使用した鼻レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）。
- Nasal Symptom Score の平均値（範囲：0～12，4 つの鼻症状スコアの合計点）
- 鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0～3，使用した鼻レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）

Ocular Symptom Medication Score の平均値（範囲：0～10，3 つの眼症状スコア及び使用した眼レスキュー薬に付与した Medication Score の合計点）

- Ocular Symptom Score の平均値（範囲：0～9，3 つの眼症状スコアの合計点）
- 眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（範囲：0～1，使用した眼レスキュー薬に付与した Medication Score）
- 治験薬投与期のレスキュー薬の総使用量（経口薬は 1 日あたりの錠剤数，点鼻及び点眼薬は 1 日あたりの回数）の平均値及び使用日数の平均値
- 探索的評価項目：A1303 試験及び A1306 試験の以下の項目の比較
  - 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
  - スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Medication Score の平均値の試験間相関
  - 治験薬投与開始日から最高花粉飛散量日までの累積スギ花粉量平方根及び累積スギ花粉量と各有効性評価項目の関係

使用可能な鼻レスキュー薬：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），硝酸ナファゾリン（点鼻液）

使用可能な眼レスキュー薬：クロモグリク酸ナトリウム（点眼液）

各症状スコアの定義は Table 6-2 及び Table 6-3 に示した。Medication Score はいずれのレスキュー薬も 1 点であった。

安全性：

有害事象，臨床検査値，免疫学的検査値，バイタルサイン，免疫原性

PK/ PD：

A1306 試験の治験薬投与前，治験薬投与開始から 2，4，8，12 週後，及び追跡調査時（治験薬最終投与 12 週後）の以下の項目，並びに A1303 試験及び A1306 試験の以下の項目の比較

- 血清中遊離 IgE 濃度
- 血清中総 IgE 濃度
- 血清中オマリズマブ濃度

解析手法： 有効性の評価項目は，FAS を対象に評価期間別，地域別，投与間隔別の要約統計量を算出した。

有効性の探索的評価項目は，A1303 試験及び A1306 試験で PPS とされ，かつ両試験を完了した被験者を対象に解析した。スギ花粉飛散期の有効性評価項目について，試験別，地域別（東京，大阪）に要約統計量を算出した。また，スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Medication Score の平均値について，X 軸に A1303 試験，Y 軸に A1306 試験の個々の被験者の値をとる散布図を PPS 全体及び地域別に作成し，地域別に試験間の Pearson 及び Spearman の相関係数を算出した。さらに，治験薬投与開始日から最高花粉飛散量日までの期間について，X 軸に累積スギ花粉量平方根及び累積スギ花粉量，Y 軸に有効性評価項目の個々の被験者の値をとる散布図を有効性評価項目別，試験別に作成した。

有効性の結果： FAS の評価期間別の Nasal Symptom Medication Score の平均値（算術平均 ± 標準誤差，以下同様）は，治験薬投与期が 1.688 ± 0.1954，スギ花粉飛散期が 2.461 ± 0.2742，スギ花粉本格飛散期が 2.639 ± 0.2663 であった。治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値は，地域別では大阪に比べて東京で若干高く，投与間隔別では 4 週間隔に比べて 2 週間隔で若干低かった。

安全性の結果： 有害事象発現率は 47.1%であり，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。死亡及び重篤な有害事象はなかった。

PK/PD の結果： 血清中オマリズマブ濃度の推移は，いずれの用法・用量も A1303 試験と A1306 試験で同様であった。

A1306 試験の血清中遊離 IgE 濃度の中央値は，いずれの用量でも治験薬投与開始から 2 週後に低下目標値である 25 ng/mL 以下に減少し，以降，治験薬投与開始から 12 週後まで 25 ng/mL 以下で推移した。また，血清中遊離 IgE 濃度の抑制の程度及び血清中総 IgE 濃度に対する血清中オマリズマブモル濃度比と血清中遊離 IgE 濃度の関係は，A1303 試験と A1306 試験で同様であった。

A1306 試験の血清中総 IgE 濃度の平均値は，治験薬投与開始前に比べて治験薬投与開始から 4 週後に 2.6～6.6 倍に増加し，以降，治験薬投与開始から 12 週後まで高値で推移したが，追跡調査時には減少傾向を示した。血清中総 IgE 濃度のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は，A1303 試験で 208 ± 158 IU/mL，A1306 試験で 139 ± 115 IU/mL と大きく異ならなかった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，評価資料である F1301 試験の結果を主に示し，参考資料である A1303 試験，A1305 試験，及び A1306 試験の結果概要を 3.3.2 項に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準

選択・除外基準を Table 6-1 に示す。

直近のスギ花粉 2 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，及び抗プロスタグランジン D_2・トロンボキサン A_2 薬のうち 1 剤以上が投与され，かつ，前シーズンにコントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症症状が 1 週間以上持続した 12 歳以上 75 歳未満の重症又は最重症スギ花粉症患者で，スギ花粉特異的 IgE 血清濃度スコア（CAP-RAST/FEIA，ImmunoCAP，又は MAST）が 3 点以上の患者を対象とした。コントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症症状は，3 つの鼻症状すべて（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）が発現し，かつ，少なくとも 1 症状は Table 1-3 に基づく重症度スコアが 3 点以上であることと定義した。また，スギ花粉初観測日から治験薬投与開始日までの間に，鼻症状又は眼症状のいずれか（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，眼のかゆみ，又は涙目）の重症度スコアが 1 点以上である日が 2 日以上認められた被験者，又は鼻症状（くしゃみ，鼻汁，又は鼻閉）及び眼症状（眼のかゆみ又は涙目）の重症度スコアが 1 点以上である日が 1 日以上認められた被験者をランダム化した。ただし，アレルギー性以外の鼻炎又は有効性の評価に影響を及ぼすと考えられるその他の鼻疾患を合併している患者，アレルギー以外の理由により血清 IgE 濃度が高値である患者，及び観察期開始前 1 年以内にアレルギー性鼻炎に対する手術を受けた患者は除外した。

3.1.2 被験者の内訳

スクリーニングされた 528 名中 337 名（63.8%）が観察期を完了した。観察期を脱落した被験者は 191 名であり，主な理由はスクリーニング不適格（173 名）が最も多かった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-1.1）。

観察期を完了した 337 名全員がランダム化された（オマリズマブ群 162 名，プラセボ群 175 名，以下同順）。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。治験実施計画書では，観察期間に鼻噴霧用ステロイド薬を使用した被験者は観察期脱落とすることとしていたが，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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.9-3）。

ランダム化された 337 名のうち，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。本試験では治験薬投与期の完了又は中止後に追跡調査期に移行することとしており，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（Table 3-1）。

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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-2.1）。

Table 3-1　　被験者の内訳（F1301 試験，RAN）

Disposition Reason	オマリズマブ群 n (%)	プラセボ群 n (%)	全被験者 n (%)
Randomized patients	162	175	337
Completed treatment epoch	158 (97.5)	172 (98.3)	330 (97.9)
Discontinued treatment epoch	4 (2.5)	3 (1.7)	7 (2.1)
Primary reason for discontinuation of treatment epoch			
Adverse event	2 (1.2)	0	2 (0.6)
Lack of efficacy	0	2 (1.1)	2 (0.6)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Technical problems	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Entered follow-up epoch	161 (99.4)	174 (99.4)	335 (99.4)
Completed follow-up epoch	160 (98.8)	174 (99.4)	334 (99.1)
Discontinued follow-up epoch	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Primary reason for discontinuation of follow-up epoch			
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験 addendum-Table 14.1-1.2a
主な中止理由は電子症例報告書の Disposition/Premature Study Withdrawal 情報に基づき集計した。
%は RAN に基づき算出した。

3.1.3　　試験実施計画書の逸脱

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（5.3.5.1-1-F1301 試験-10.2 項）。

3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性

RAN での人口統計学的特性に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった（Table 3-2）。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%，65 歳以上の被験者割合は 5.9%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。

Table 3-2 人口統計学的特性（F1301 試験，RAN）

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
Age group - n (%)			
< 15 years	4 (2.5)	6 (3.4)	10 (3.0)
15-64 years	149 (92.0)	158 (90.3)	307 (91.1)
≥ 65 years	9 (5.6)	11 (6.3)	20 (5.9)
Age (years)			
n	162	175	337
Mean (SD)	42.3 (14.31)	41.0 (15.43)	41.6 (14.89)
Median	44.0	42.0	43.0
Minimum - Maximum	12 - 70	12 - 74	12 - 74
Sex - n (%)			
Male	63 (38.9)	78 (44.6)	141 (41.8)
Female	99 (61.1)	97 (55.4)	196 (58.2)
Race - n (%)			
Asian	162 (100)	175 (100)	337 (100)
Ethnicity - n (%)			
Japanese	162 (100)	175 (100)	337 (100)
Height (cm)			
n	162	175	337
Mean (SD)	162.3 (8.18)	163.4 (8.75)	162.9 (8.49)
Median	161.0	163.0	163.0
Minimum - Maximum	144 - 189	139 - 185	139 - 189
Weight (kg)			
n	162	175	337
Mean (SD)	60.21 (12.925)	61.12 (13.181)	60.68 (13.047)
Median	58.30	59.10	59.00
Minimum - Maximum	35.1 - 102.0	32.6 - 118.1	32.6 - 118.1
BMI (kg/m^2)			
n	162	175	337
Mean (SD)	22.69 (3.558)	22.79 (4.123)	22.74 (3.857)
Median	22.20	22.21	22.21
Minimum - Maximum	15.8 - 34.7	16.1 - 46.1	15.8 - 46.1

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-3.1

BMI = body mass index

体重及び身長はスクリーニング時の値を表示した。

疾患特性

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（Table 3-3）。

RAN でのスギ花粉症の罹患期間の中央値は 14.6 年であった。スギ花粉症に関連する合併症は，アレルギー性結膜炎（72.4%）が最も多く，次いでヒノキ花粉症（47.8%），通年性アレルギー性鼻炎（34.7%），スギ花粉症・ヒノキ花粉症以外の季節性アレルギー性鼻炎（20.5%）の順であった。

前シーズン（2017 年）の重症度は，組入れ基準に従い，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った。前シーズンの病型はくしゃみ及び鼻漏型（68.5%）が最も多く，次いで充全型（24.9%），鼻閉型（6.5%）の順であった。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，前シーズンはプラセボ群の 1 名（組入れ基準の逸脱）を除く全被験者，前々シーズンは全被験者で使用されていた。鼻噴霧用ステロイド薬以外のスギ花粉症治療薬 3 剤のうち，いずれのスギ花粉シーズンも第二世代抗ヒスタミン薬が最も多く使用されていた（前シーズン 98.8%，前々シーズン 99.1%）。

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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.2-1.1），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，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 点以上であった。

Table 3-3　　疾患特性（F1301 試験，RAN）

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
Japanese cedar pollinosis related medical history (ongoing at screening visit) - n (%)			
Japanese cypress pollinosis	84 (51.9)	77 (44.0)	161 (47.8)
Seasonal allergic rhinitis caused by other than Japanese cedar/cypress	38 (23.5)	31 (17.7)	69 (20.5)
Perennial allergic rhinitis	56 (34.6)	61 (34.9)	117 (34.7)
Chronic rhinosinusitis	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Allergic conjunctivitis	119 (73.5)	125 (71.4)	244 (72.4)
Asthma	6 (3.7)	6 (3.4)	12 (3.6)
Atopic dermatitis	2 (1.2)	4 (2.3)	6 (1.8)
Urticaria	5 (3.1)	2 (1.1)	7 (2.1)
Food allergy	6 (3.7)	5 (2.9)	11 (3.3)
Duration of Japanese cedar pollinosis (years)			
n	162	175	337
Mean (SD)	18.2 (11.11)	15.4 (10.88)	16.8 (11.06)
Median	15.8	13.0	14.6
Minimum - Maximum	2 - 47	2 - 48	2 - 48
Nasal symptom score in the previous season (2017)			
n	162	175	337
Mean (SD)	8.9 (1.74)	8.9 (1.74)	8.9 (1.74)
Median	9.0	9.0	9.0
Minimum - Maximum	5 - 12	5 - 12	5 - 12
Ocular symptom score in the previous season (2017)			
n	162	175	337

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
Mean (SD)	5.0 (1.60)	4.8 (1.51)	4.9 (1.55)
Median	5.0	5.0	5.0
Minimum - Maximum	1 - 8	0 - 8	0 - 8
Severity of nasal symptom in the previous season (2017) - n (%)			
Most Severe	91 (56.2)	102 (58.3)	193 (57.3)
Severe	71 (43.8)	72 (41.1)	143 (42.4)
Moderate	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Type of disease in the previous season (2017) - n (%)			
Sneezing and rhinorrhea type	112 (69.1)	119 (68.0)	231 (68.5)
Nasal blockage type	9 (5.6)	13 (7.4)	22 (6.5)
Combined type	41 (25.3)	43 (24.6)	84 (24.9)
Medication use for Japanese cedar pollinosis in the past 2 seasons - n (%)			
In 2017			
Nasal corticosteroid	162 (100)	174 (99.4)	336 (99.7)
Anti-histamine (second generation)	160 (98.8)	173 (98.9)	333 (98.8)
Leukotriene receptor antagonists	32 (19.8)	47 (26.9)	79 (23.4)
Prostaglandin D2/thromboxane A2 receptor antagonist	0	1 (0.6)	1 (0.3)
In 2016			
Nasal corticosteroid	162 (100)	175 (100)	337 (100)
Anti-histamine (second generation)	161 (99.4)	173 (98.9)	334 (99.1)
Leukotriene receptor antagonists	34 (21.0)	48 (27.4)	82 (24.3)
Prostaglandin D2/thromboxane A2 receptor antagonist	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Having cedar pollinosis symptom at the initial drug administration - n (%)	160 (98.8)	174 (99.4)	334 (99.1)
Rescue medication use during 7 days prior to the Randomization - n (%)	65 (40.1)	77 (44.0)	142 (42.1)
JRQLQ No. 1 at baseline			
Nasal and eye symptoms (JRQLQ I)			
n	162	175	337
Mean (SD)	1.09 (0.627)	1.13 (0.636)	1.11 (0.631)
Median	1.00	1.00	1.00
Minimum - Maximum	0.0 - 2.8	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
QOL-related questionnaire (JRQLQ II) mean score			
n	162	175	337
Mean (SD)	0.56 (0.602)	0.59 (0.683)	0.58 (0.645)
Median	0.32	0.29	0.29
Minimum - Maximum	0.0 - 2.4	0.0 - 3.3	0.0 - 3.3
Overall symptoms, conditions and feelings (JRQLQ III)			
n	162	175	337
Mean (SD)	1.5 (0.81)	1.5 (0.77)	1.5 (0.79)
Median	1.0	1.0	1.0
Minimum - Maximum	0 - 4	0 - 4	0 - 4
Serum total IgE at baseline (IU/mL)			
n	162	175	337
Mean (SD)	219.9 (223.48)	227.6 (238.85)	223.9 (231.28)
Median	130.0	130.0	130.0
Minimum - Maximum	30 - 1200	30 - 1500	30 - 1500
Cedar pollen-specific IgE at baseline (UA/mL)			
n	158	169	327
Mean (SD)	20.598 (18.1055)	21.959 (20.3663)	21.302 (19.2896)
Median	13.150	14.800	14.400

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
Minimum - Maximum	3.66 - 91.80	3.51 - 99.00	3.51 - 99.00
Above higher limit of quantitation	4	6	10
Score of cedar pollen-specific IgE - n (%)			
6 (≥ 100.00 UA/mL)	4 (2.5)	6 (3.4)	10 (3.0)
5 (≥ 50.00, < 100.00 UA/mL)	13 (8.0)	17 (9.7)	30 (8.9)
4 (≥ 17.50, < 50.00 UA/mL)	53 (32.7)	50 (28.6)	103 (30.6)
3 (≥ 3.50, < 17.50 UA/mL)	92 (56.8)	102 (58.3)	194 (57.6)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 11-3

スギ花粉症の罹患期間は，最初に診断された日からランダム化された日までの期間として算出した。

Having cedar pollinosis symptom at the initial drug administration 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 点以上である場合とした。

スギ花粉症の重症度及び病型，各症状スコア，JRQLQ No. 1 の定義は 1.2.1 項参照。

ベースラインの血清スギ花粉特異的 IgE 濃度が定量上限値を超えていた被験者は，要約統計量の算出対象から除外した。

3.1.5 治験薬投与間隔及び投与回数

治験薬投与間隔は，FAS 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）。

FAS 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）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 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）と決定した（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 名であり，主要評価項目の主要解析の対象から除外された被験者割合は治験実施計画書で想定した脱落率（10%）より低かった。

症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 3.66，プラセボ群が 4.69 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−1.03（−1.44，−0.62）であり，投与群間に有意な差が認められたことから（$p < 0.001$）（Table 3-4），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，この投与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]。

Table 3-4　　症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（F1301 試験，FAS）

				Difference			
Treatment	n	LS mean	SE	LS mean	SE	95%CI	p-value
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				

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

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

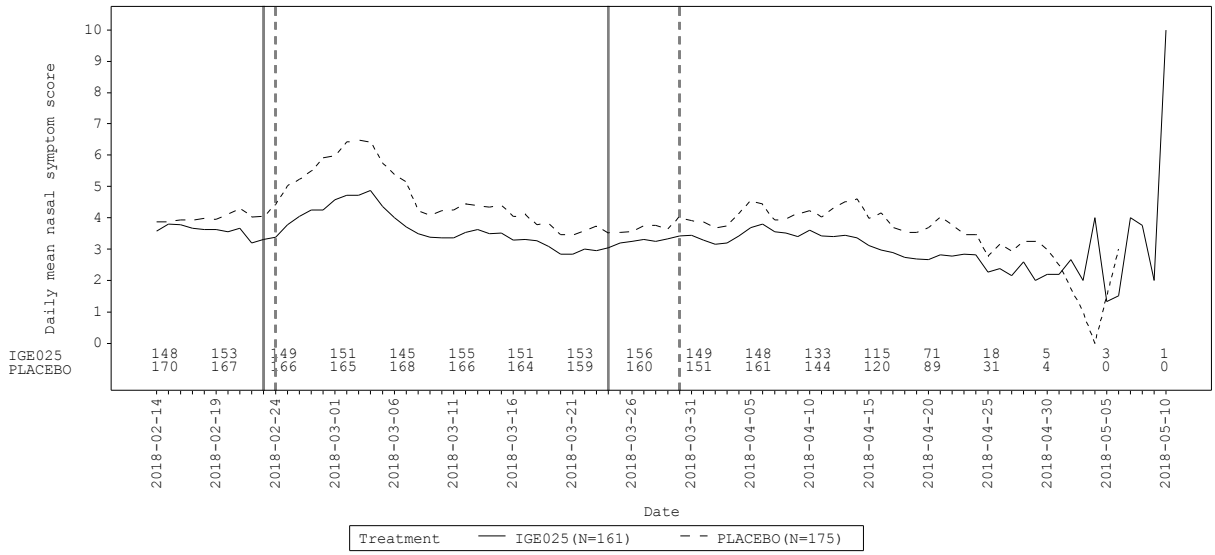
本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

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

主要評価項目に対する鼻閉レスキュー薬の影響を考慮するため，鼻閉レスキュー薬の使用状況に応じて調整した鼻閉の重症度スコアを用いた補足的解析を実施した。その結果，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 3.73，プラセボ群が 4.80 であった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−1.08（−1.51，−0.65）であり，投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.001$）（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-1.6）。

スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の 1 日平均値の推移を Figure 3-1 に示す。オマリズマブ群の 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より一貫して低かった。また，スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score 平均値［算術平均（標準偏差）］は，オマリズマブ群が 3.52（1.484），プラセボ群が 4.28（1.923）であり，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 3-1　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。

3.2.2　副次評価項目

3.2.2.1　症状ピーク期の鼻症状に関連する副次評価項目

3.2.2.1.1 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 3-5）。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 3-5　　症状ピーク期の鼻症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS）

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

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

LSM = 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

3.2.2.1.2 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

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，オマリズマブ群が 15.0 日，プラセボ群が 10.0 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 3.0（1.0，5.0）日であった（p = 0.005，van Elteren 法）（Table 3-6）。また，オマリズマブ群の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 3-6　　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。

3.2.2.1.3 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

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，オマリズマブ群が 8.2%（13/158 名），プラセボ群が 2.3%（4/174 名）であり，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%CI：1.21，9.75）であった（Table 3-7）。

Table 3-7　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。

3.2.2.1.4 症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値

症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 6.19，プラセボ群が 7.29 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 – プラセボ群，95%CI）は−1.10（−1.55，−0.64）であった（Table 3-8）。

Table 3-8　症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
Nasal Symptom Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	6.19 (0.166)	7.29 (0.158)	−1.10 (0.229)
	95%CI	−	−	−1.55, −0.64

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.3

LSM = 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。

Nasal Symptom Medication Score は，Nasal Symptom Score と鼻症状の併用薬及びレスキュー薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩）の Medication Score の合計点

3.2.2.1.5 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値

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）Medication Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 0.20，プラセボ群が 0.28 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−0.08（−0.14，−0.01）であった（Table 3-9）。

Table 3-9　症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	0.20 (0.024)	0.28 (0.023)	−0.08 (0.033)
	95%CI	−	−	−0.14, −0.01

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.7

LSM = 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。

3.2.2.1.6 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬不使用日数

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，オマリズマブ群が 27.0 日，プラセボ群が 23.5 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 1.5（0.0，3.5）日であった（p = 0.011，van Elteren 法）（Table 3-10）。

Table 3-10　症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬不使用日数（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
鼻症状レスキュー薬不使用日数	n	158	174	
	Median (SE)	27.0 (−)	23.5 (−)	1.5 (0.89) #
	95%CI	−	−	0.0, 3.5
	p-value			0.011

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

= Hodges-Lehmann 推定値

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。

3.2.2.1.7 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の総使用回数

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，オマリズマブ群が 1.0 回，プラセボ群が 6.0 回であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は−2.0（−4.5，0.0）回であった（p = 0.006，van Elteren 法）（Table 3-11）。

Table 3-11　　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）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
鼻症状レスキュー薬の総使用回数	n	158	174	
	Median (SE)	1.0 (−)	6.0 (−)	−2.0 (1.15) #
	95%CI	−	−	−4.5, 0.0
	p-value			0.006

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

= Hodges-Lehmann 推定値

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。

3.2.2.1.8 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

症状ピーク期（30 日間）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の中央値は，オマリズマブ群が 15.0 日，プラセボ群が 9.5 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 3.0（0.5，5.0）日であった（p = 0.010，van Elteren 法）（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.3.4）。

3.2.2.2　症状ピーク期の眼症状に関連する副次評価項目

3.2.2.2.1 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（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 2.45，プラセボ群が 3.32 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−0.87（−1.18，−0.55）であった（p < 0.001）。同様に，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（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（Table 3-12）。

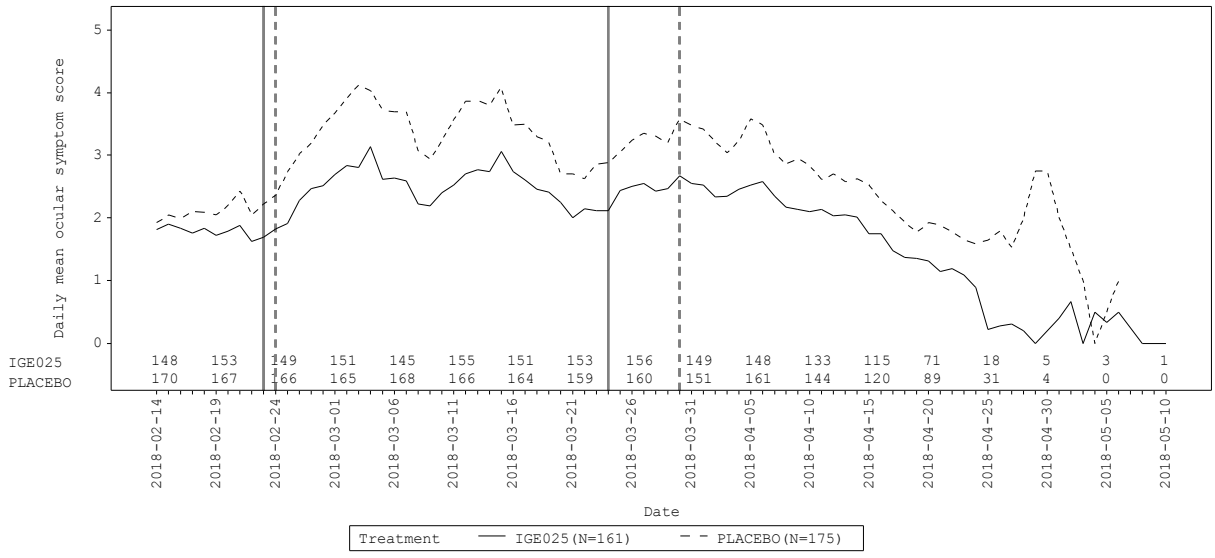
Table 3-12　　症状ピーク期の眼症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS）

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

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.1，Table 14.2-2.1.5
LSM = 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 日平均値の推移を Figure 3-2 に示す。オマリズマブ群の 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より一貫して低かった。

Figure 3-2　　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。

3.2.2.2.2 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

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，オマリズマブ群が 12.0 日，プラセボ群が 6.0 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 4.0（2.0，6.5）日であった（$p < 0.001$，van Elteren 法）（Table 3-13）。また，オマリズマブ群の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 3-13 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。

3.2.2.2.3 症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値

症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 3.91，プラセボ群が 4.86 であり，投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は −0.95（−1.32，−0.58）であった（Table 3-14）。

Table 3-14 症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
Ocular Symptom Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	3.91 (0.137)	4.86 (0.130)	−0.95 (0.189)
	95%CI	−	−	−1.32, −0.58

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.3

LSM = 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 Medication Score は，Ocular Symptom Score と眼症状の併用薬及びレスキュー薬（フェキソフェナジン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩）の Medication Score の合計点

3.2.2.2.4 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値

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）Medication Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 0.46，プラセボ群が 0.54 であり，プラセボ群に比べてオマリ

ズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−0.08（−0.16，0.00）であった（Table 3-15）。

Table 3-15　症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	0.46 (0.029)	0.54 (0.027)	−0.08 (0.040)
	95%CI	−	−	−0.16, 0.00

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.7

LSM = 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。

3.2.2.2.5 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬不使用日数

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，オマリズマブ群が 16.0 日，プラセボ群が 11.0 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 2.0（0.0，4.8）日であった（p = 0.074，van Elteren 法）（Table 3-16）。

Table 3-16　症状ピーク期の眼症状レスキュー薬不使用日数（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
眼症状レスキュー薬不使用日数	n	158	174	
	Median (SE)	16.0 (−)	11.0 (−)	2.0 (1.21) #
	95%CI	−	−	0.0, 4.8
	p-value			0.074

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

= Hodges-Lehmann 推定値

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。

3.2.2.2.6 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の総使用回数

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，オマリズマブ群が 18.5 回，プラセボ群が 28.5 回であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は−7.0（−12.0，−1.0）回であった（p = 0.012，van Elteren 法）（Table 3-17）。

Table 3-17　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）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
眼症状レスキュー薬の総使用回数	n	158	174	
	Median (SE)	18.5 (−)	28.5 (−)	−7.0 (2.81) #
	95%CI	−	−	−12.0, −1.0
	p-value			0.012

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

= Hodges-Lehmann 推定値

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。

3.2.2.3　症状ピーク期の鼻眼症状に関連する副次評価項目

症状ピーク期の鼻眼症状に関連する副次評価項目の解析結果を Table 3-18 に示す。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。

Table 3-18　症状ピーク期の鼻眼症状に関連する副次評価項目（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
Nasal Ocular Symptom Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	6.11 (0.240)	8.01 (0.228)	−1.89 (0.331)
	95%CI	−	−	−2.55, −1.24
Nasal Ocular Symptom Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	9.10 (0.271)	11.15 (0.259)	−2.05 (0.375)
	95%CI	−	−	−2.78, −1.31
鼻眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	0.66 (0.045)	0.82 (0.043)	−0.16 (0.063)
	95%CI	−	−	−0.28, −0.04
鼻眼症状レスキュー薬不使用日数	n	158	174	
	Median (SE)	12.5 (−)	9.0 (−)	1.8 (1.02) #
	95%CI	−	−	0.0, 4.0
	p-value			0.098

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.2，Table 14.2-2.1.3，Table 14.2-2.1.7，Table 14.2-2.3.3

LSM = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

= Hodges-Lehmann 推定値

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 Ocular Symptom Medication Score は，Nasal Symptom Score，Ocular Symptom Score，並びに鼻症状・眼症状の併用薬及びレスキュー薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩）の Medication Score の合計点。

鼻眼症状レスキュー薬 Medication Score は，鼻症状・眼症状レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩及びレボカバスチン塩酸塩）の Medication Score の合計点。

3.2.2.4 症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア

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（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 3-19）。

Table 3-19 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)	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			
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

3.2.2.5 症状ピーク期の日常生活の支障度スコアの平均値

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，オマリズマブ群が 1.09，プラセボ群が 1.43 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−0.34（−0.48，−0.20）であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.6）。

3.2.3 探索的評価項目

3.2.3.1 症状ピーク期のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数

症状ピーク期（30 日間）のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数の中央値（最小値，最大値）は，オマリズマブ群が 6.0（0，30）日，プラセボ群が 2.0（0，27）日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-4.9）。

3.2.3.2 症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS

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最小二乗平均の群間差はいずれも約 14%であった（Table 3-20）。

Table 3-20 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，勉学時間損失率の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。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性別の部分集団

F1301 試験の主要評価項目である症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値を，年齢，性別，投与間隔，通年性アレルギー性鼻炎の合併有無，ベースラインの血清中スギ花粉特異的 IgE 濃度のスコア，ベースラインの血清中総 IgE 濃度，前シーズン（2017 年）のスギ花粉症症状の重症度，及び前シーズンのスギ花粉症の病型別に評価した。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，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値は 65 歳以上を除くすべての部分集団でプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低く，全体集団での結果と同様であった。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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-1.4.1～Table 14.2-1.4.8）。

3.3.2 中等症又は重症の季節性アレルギー性鼻炎患者

本項では，中等症又は重症（2.2 項及び 2.3 項の対象欄参照）の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした A1303 試験，A1305 試験，及び A1306 試験の有効性結果の要約を示す。

3.3.2.1 A1303 試験（参考試験）

ランダム化された 100 名（オマリズマブ群 50 名，プラセボ群 50 名，以下同順）中 98 名（48 名，50 名）に治験薬が 1 回以上投与され，93 名（45 名，48 名）が治験薬投与期を完了した。治験薬投与期を中止した被験者は 5 名（3 名，2 名）であり，主な中止理由は有害事象 3 名（2 名，1 名）が最も多かった。治験薬が 1 回以上投与された 98 名（48 名，50 名）全員が FAS の対象となり，割付けと異なる治験薬の投与，投与間隔違反，治験薬投与期中止に該当した計 8 名を除く 90 名（43 名，47 名）が PPS の対象となった（5.3.5.1-2-A1303 試験-11.1 項）。

人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡は認められなかった。

本試験は東京及び大阪の施設で実施された。スギ花粉飛散期は東京（千代田）で 2002 年 2 月 6 日から 4 月 22 日，大阪（大阪）で 2 月 7 日から 4 月 21 日，スギ花粉本格飛散期は東京で 2002 年 2 月 21 日から 4 月 2 日，大阪で 2 月 26 日から 3 月 15 日であった。全被験者での治験薬初回投与からスギ花粉飛散期開始時までの期間は 15 日から 28 日であった（5.3.5.1-2-A1303 試験-11.3.2 項）。

有効性結果の概要を Table 3-21 に示す。

FAS での，主要評価項目の主要解析である治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（最小二乗平均 ± 標準誤差）は，オマリズマブ群が 1.391 ± 0.1769，プラセボ群が 2.499 ± 0.1740 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で有意に低く（p < 0.0001），オマリズマブによる鼻症状改善効果が示された。治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均

値 1 点ごとに被験者割合を集計した結果，1 点以下の被験者割合はオマリズマブ群が 33.3%（16/28 名），プラセボ群が 6.0%（3/50 名）とプラセボ群に比べてオマリズマブ群で高かった。主要評価項目の副次的解析としたスギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期の Nasal Symptom Medication Score の平均値の結果は，治験薬投与期の結果と同様であった。また，PPS を対象とした Nasal Symptom Medication Score の平均値の結果は，いずれの評価期間も FAS を対象とした結果と同様であり，主要評価項目の頑健性が示された（5.3.5.1-2-A1303 試験-11.4.1.1 項）。

副次的評価項目である Nasal Symptom Score の平均値，鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値，Ocular Symptom Medication Score の平均値，Ocular Symptom Score の平均値，眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値は，いずれも評価期間によらずプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。治験薬投与期のレスキュー薬の総使用量の平均値及び使用日数の平均値は，いずれの薬剤も，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.1-2-A1303 試験-11.4.1.2 項）。

Table 3-21　有効性結果の概要（A1303 試験，FAS）

	オマリズマブ群（n = 48）	プラセボ群（n = 50）	P 値
主要評価項目			
Nasal Symptom Medication Score の平均値（治験薬投与期）	1.391 ± 0.177	2.499 ± 0.174	< 0.0001
Nasal Symptom Medication Score の平均値（スギ花粉飛散期）	1.915 ± 0.227	3.528 ± 0.226	< 0.0001
Nasal Symptom Medication Score の平均値（スギ花粉本格飛散期）	2.586 ± 0.291	4.511 ± 0.289	< 0.0001
副次評価項目（治験薬投与期）			
Nasal Symptom Score の平均値	1.367 ± 0.171	2.375 ± 0.168	< 0.0001
鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	0.024 ± 0.026	0.124 ± 0.025	0.0026
Ocular Symptom Medication Score の平均値	0.458 ± 0.125	1.245 ± 0.123	< 0.0001
Ocular Symptom Score の平均値	0.446 ± 0.120	1.155 ± 0.118	< 0.0001
眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	0.012 ± 0.017	0.089 ± 0.017	0.0008

Source: 5.3.5.1-2-A1303 試験-11.4.1.1 項，11.4.1.2 項

分散分析モデルを用いて解析した。各投与群の値は最小二乗平均 ± 標準誤差を示した。

鼻症状レスキュー薬：フマル酸クレマスチン（経口剤），クロモグリク酸ナトリウム（点鼻液），硝酸ナファゾリン（点鼻液）

眼症状レスキュー薬：クロモグリク酸ナトリウム（点眼液）

3.3.2.2　A1305 試験（参考試験）

ランダム化された 308 名（オマリズマブ群 155 名，トシル酸スプラタスト群 153 名，以下同順）中，オマリズマブ群の 1 名を除く 307 名（154 名，153 名）に治験薬が 1 回以上投与され，301 名（153 名，148 名）が治験薬投与期を完了した。治験薬投与期を中止した被験者は 6 名（1 名，5 名）であり，主な中止理由は治験実施計画書逸脱 4 名（0 名，4 名）が最も多かった。治験薬が 1 回以上投与された 307 名（154 名，153 名）全員が FAS の対象となり，治験薬の投与中止，併用禁止薬違反，レスキュー薬服用違反，投与間隔違反，対照薬コンプライアンス不良に該当し

た計 16 名（8 名，8 名）を除く 291 名（146 名，145 名）が PPS の対象となった（5.3.5.1-3-A1305 試験-10.1 項，11.1.1 項）。

人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡は認められなかった（5.3.5.1-3-A1305 試験-11.2.1 項）。

本試験は東京及び大阪の施設で実施された。スギ花粉飛散期は東京地域で 2003 年 2 月 12 日から 5 月 7 日，大阪地域で 2 月 12 日から 5 月 1 日，スギ花粉本格飛散期は東京地域で 2 月 13 日から 4 月 9 日，大阪地域で 2 月 27 日から 3 月 29 日であった。全被験者での治験薬初回投与からスギ花粉飛散期開始時までの期間は 22 日から 35 日であった（5.3.5.1-3-A1305 試験-11.3.2 項）。

有効性結果の概要を Table 3-22 に示す。

PPS での主要評価項目の主要解析である治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（最小二乗平均 ± 標準誤差）は，オマリズマブ群が 1.517 ± 0.348，トシル酸スプラタスト群が 2.215 ± 0.347，投与群間差（95%CI）が−0.698（−0.993，−0.403）であり，トシル酸スプラタスト群に比べてオマリズマブ群で有意に低かった（$p < 0.0001$）。95%CI の上限値が非劣性マージン 0.5 を下回ったことから，トシル酸スプラタストに対するオマリズマブの非劣性が検証された。また，主要評価項目の補足的解析としたスギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期の Nasal Symptom Medication Score の平均値でも同様に，トシル酸スプラタストに対するオマリズマブの非劣性が検証された。PPS で非劣性が検証されたことから FAS での優越性を検証した結果，Nasal Symptom Medication Score の平均値は，いずれの期間でも最小二乗平均の投与群間差の 95%CI の上限値が 0 を下回り，トシル酸スプラタストに対するオマリズマブの優越性が検証された。また，治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値 1 点ごとに被験者割合を集計した結果，1 点以下の被験者割合はオマリズマブ群が 38.3%（59/154 名），トシル酸スプラタスト群が 20.9%（32/153 名）とトシル酸スプラタスト群に比べてオマリズマブ群で高かった。スギ花粉飛散期及びスギ花粉本格飛散期の Nasal Symptom Medication Score の平均値 1 点ごとに被験者割合を集計した結果は，治験薬投与期の集計結果と同様であった（5.3.5.1-3-A1305 試験-11.4.1.1 項）。

副次的評価項目のうち，Nasal Symptom Score の平均値，鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値，Ocular Symptom Medication Score の平均値，Ocular Symptom Score の平均値，眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値，個別症状の重症度スコアの平均値は，いずれも評価期間によらず，トシル酸スプラタスト群に比べてオマリズマブ群で低かった。治験薬投与期のレスキュー薬の総使用量の平均値及び使用日数の平均値は，フマル酸クレマスチン経口剤及びクロモグリク酸ナトリウム点眼液はトシル酸スプラタスト群に比べてオマリズマブ群で低かったが，クロモグリク酸ナトリウム点鼻液はいずれの投与群でも使用が少なく，総使用量及び使用日数の平均値は投与群間で同程度であった。硝酸ナファゾリン点鼻液はいずれの投与群でも治験薬投与期を通して使用されなかった（5.3.5.1-3-A1305 試験-11.4.1.2 項）。

Table 3-22　有効性結果の概要（A1305 試験）

	オマリズマブ群 (n = 48)	トシル酸スプラタスト群 (n = 50)	P 値
主要評価項目（PPS）			
Nasal Symptom Medication Score の平均値（治験薬投与期）	1.517 ± 0.348	2.215 ± 0.347	< 0.0001
Nasal Symptom Medication Score の平均値（スギ花粉飛散期）	2.152 ± 0.485	3.212 ± 0.485	< 0.0001
Nasal Symptom Medication Score の平均値（スギ花粉本格飛散期）	2.444 ± 0.429	3.717 ± 0.429	< 0.0001
副次評価項目（治験薬投与期）（FAS）			
Nasal Symptom Score の平均値	1.458 ± 0.333	2.103 ± 0.333	< 0.0001
鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	0.033 ± 0.010	0.060 ± 0.010	0.046
Ocular Symptom Medication Score の平均値	0.734 ± 0.110	0.991 ± 0.110	0.008
Ocular Symptom Score の平均値	0.703 ± 0.098	0.943 ± 0.098	0.008
眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	0.034 ± 0.016	0.051 ± 0.016	0.160

Source: 5.3.5.1-3-A1305 試験-11.4.1.1 項，11.4.1.2 項

分散分析モデルを用いて解析した。各投与群の値は最小二乗平均 ± 標準誤差を示した。

鼻症状レスキュー薬：フマル酸クレマスチン（経口剤），クロモグリク酸ナトリウム（点鼻液），硝酸ナファゾリン（点鼻液）

眼症状レスキュー薬：クロモグリク酸ナトリウム（点眼液）

3.3.2.3　A1306 試験（参考試験）

本試験は A1303 試験でオマリズマブが投与された被験者を対象に実施した。本試験に組み入れられた 34 名全員に治験薬が 1 回以上投与され，33 名が試験を完了し，1 名が有害事象により治験薬の投与を中止した。本試験に組み入れられた 34 名全員が FAS の対象となり，治験薬の投与を中止した 1 名を除く 33 名が PPS の対象となった（5.3.5.2-1-A1306 試験-10.1 項，11.1.1 項）。

スギ花粉飛散期は東京地域で 2003 年 2 月 12 日から 5 月 7 日，大阪地域で 2 月 12 日から 5 月 1 日，スギ花粉本格飛散期は東京地域で 2 月 13 日から 4 月 9 日，大阪地域で 2 月 27 日から 3 月 29 日であった。全被験者での治験薬初回投与からスギ花粉飛散期開始時までの期間は 22 日から 35 日であった（5.3.5.2-1-A1306 試験-11.3.2 項）。

有効性結果の概要を Table 3-23 に示す。

FAS の Nasal Symptom Medication Score の平均値（算術平均 ± 標準誤差，以下同様）は，治験薬投与期が 1.688 ± 0.1954，スギ花粉飛散期が 2.461 ± 0.2742，スギ花粉本格飛散期が 2.639 ± 0.2663 であった。地域別の治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値は，東京が 1.948 ± 0.2535，大阪が 1.212 ± 0.2599 であり，大阪に比べて東京で若干高かった。投与間隔別の治験薬投与期の Nasal Symptom Medication Score の平均値は，4 週間隔が 1.776 ± 0.2105，2 週間隔が 1.033 ± 0.4414 であり，4 週間隔に比べて 2 週間隔で低かった。Nasal Symptom Score の平均値及び鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値の結果は，Nasal Symptom Medication Score の平均値の結果と同様に，スギ花粉本格飛散期，スギ花粉飛散期，治験薬投与期の順に高

かった。治験薬投与期に実際に使用された鼻症状レスキュー薬は 3 剤中 1 剤（フマル酸クレマスチン経口剤）であり，その総使用量及び使用日数は少なかった。

FAS の Ocular Symptom Medication Score の平均値は，治験薬投与期が 0.567 ± 0.1001，スギ花粉飛散期が 0.867 ± 0.1515，スギ花粉本格飛散期が 0.932 ± 0.1490 であった。地域別の治験薬投与期の Ocular Symptom Medication Score の平均値は，東京が 0.680 ± 0.1384，大阪が 0.359 ± 0.1102 であり，大阪に比べて東京で若干高かった。投与間隔別の治験薬投与期の Ocular Symptom Medication Score の平均値は，4 週間隔が 0.625 ± 0.1089，2 週間隔が 0.129 ± 0.0736 であり，4 週間隔に比べて 2 週間隔で低かった。Ocular Symptom Score の平均値及び眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値の結果は，Ocular Symptom Medication Score の平均値の結果と同様に，スギ花粉本格飛散期，スギ花粉飛散期，治験薬投与期の順に高かった。治験薬投与期の眼症状レスキュー薬（クロモグリク酸ナトリウム点眼液）の総使用量及び使用日数は少なかった（5.3.5.2-1-A1306 試験-11.4.1.1 項）。

Table 3-23　有効性結果の概要（A1306 試験，FAS）

	オマリズマブ群 （n = 34）
有効性評価項目（治験薬投与期）	
Nasal Symptom Medication Score の平均値	1.688 ± 0.1954
Nasal Symptom Score の平均値	1.668 ± 0.1947
鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	0.020 ± 0.0079
Ocular Symptom Medication Score の平均値	0.567 ± 0.1001
Ocular Symptom Score の平均値	0.557 ± 0.0997
眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	0.009 ± 0.0038

Source: 5.3.5.2-1-A1306 試験-11.4.1 項

いずれも算術平均 ± 標準誤差を示した。

鼻症状レスキュー薬：フマル酸クレマスチン（経口剤），クロモグリク酸ナトリウム（点鼻液），硝酸ナファゾリン（点鼻液）

眼症状レスキュー薬：クロモグリク酸ナトリウム（点眼液）

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案）

通常，成人及び 12 歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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。

* Table 1-2

4.1 用法・用量の検討

F1301 試験では，ベースラインの血清中総 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（1.1.2 項）。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スギ花粉症患者において，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，人口統計学的特性及び疾患特性別の主要評価項目（症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値）の結果は，全体集団の結果と同様であったと考える（3 項）。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（2.7.2-2.3.1 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。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

花粉症は季節性疾患であることから，長期投与時の有効性は検討していない。

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 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する A1306 試験を実施し，その結果を A1303 試験の結果と比較することで，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検討した。その結果，1 シーズン目と 2 シーズン目の有効性の結果に大きな違いはなく，オマリズマブの効果の減弱は認められなかった（5.1.1 項）。

1 シーズン目（A1303 試験）と 2 シーズン目（A1306 試験）のオマリズマブの有効性の比較結果を以下に示す。

5.1.1 2 シーズン目の有効性

A1303 試験及び A1306 試験で PPS とされ，かつ両試験を完了した 31 名（東京 19 名，大阪 12 名）が解析対象となった。

スギ花粉累積飛散量（1 月 1 日～4 月 30 日まで）は，A1303 試験が実施された 2002 年は東京地域で 5648 個/cm^2，大阪地域で 913 個/cm^2 であり，1306 試験が実施された 2003 年は東京地域で 3542 個/cm^2，大阪地域で 1855 個/cm^2 であった。

スギ花粉飛散期の各有効性評価項目（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）は，PPS 全体では試験間で同様であり，地域別では，東京は試験間で同様であったが，大阪は A1303 試験に比べて A1306 試験で若干高かった。また，スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Medication Score の平均値の各被験者の値について，X 軸に A1303 試験の値，Y 軸に A1306 試験の値をとる散布図を作成した結果，PPS 全体，地域別ともに Y = X 付近に分布し，Pearson の相関係数及び Spearman の相関係数は，東京ではそれぞれ 0.75（$p = 0.0002$）及び 0.66（$p = 0.0020$），大阪ではそれぞれ 0.75（$p = 0.0045$）及び 0.87（$p = 0.0003$）であり，いずれの地域でも正の線形性が認められ，2 シーズン目も 1 シーズン目と同様の有効性が認められた。

また，スギ花粉飛散状況は毎年異なることから，花粉曝露量に対する有効性を評価するため，X 軸に治験薬投与開始日から最高花粉飛散量日までの累積花粉量平方根及び累積花粉量，Y 軸に各有効性評価項目の各被験者の値をとる散布図を試験別に作成した。その結果，いずれの評価項目も両試験で線形性を示し，2 シーズン目も 1 シーズン目と同様の有効性が認められた（5.3.5.2-1-A1306 試験-11.4.1.2 項）。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

臨床試験データパッケージに含めた臨床試験（F1301 試験，A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）では有効性に関する離脱症状及び反跳現象は検討していない。

6 付録

Table 6-1 選択・除外基準（F1301 試験）

F1301 試験の選択・除外基準	
選択基準	
1	治験に関わるすべての手順の開始前に，文書により同意が得られた患者。観察期開始時に 12 歳以上 20 歳未満の患者については，保護者又は代諾者から文書による同意が得られており，本人からもアセント文書による同意が得られていること。
2	観察期開始時に 12 歳以上 75 歳未満の患者。
3	以下によって定義されるスギ花粉症の既往を有する患者： • 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。 • 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ものの，コントロール不十分なスギ花粉症の症状が 1 週間以上持続した患者（通年性アレルギー性鼻炎の有無は問わない）。 コントロール不十分な症状とは，くしゃみ，鼻汁，及び鼻閉のすべての症状が発現し，かつ，そのうち 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（Table 1-3）に基づくスコアが 3 点以上であることと定義される。 2016 年及び 2017 年のスギ花粉症の治療については，診療記録やお薬手帳の記録に基づき確認し，2017 年のスギ花粉シーズンの症状については，観察期開始時に患者が記入する質問票に基づき確認する。
4	観察期開始時のスギ花粉に対する血清特異的 IgE 濃度が，CAP-RAST/FEIA，ImmunoCAP，又は MAST のスコアで 3 点以上の患者。
5	関東地方におけるスギ花粉初観測日*から治験薬投与開始（Visit 101）までの間に，以下に定義するスギ花粉症の症状を発現した患者： • 鼻症状又は眼症状［くしゃみ，鼻汁，鼻閉，眼のかゆみ，涙目のいずれかの症状スコアが 1 点以上（Table 1-3 及び Table 1-4）］を発現した日が 2 日以上ある。または • 鼻症状［くしゃみ，鼻汁，鼻閉のいずれかの症状スコアが 1 点以上（Table 1-3）］と眼症状［眼のかゆみ，涙目のいずれかの症状スコアが 1 点以上（Table 1-4）］の両方を発現した日が 1 日以上ある。 これらが電子日誌により確認できること［ただし，症状がスギ花粉症／アレルギー性鼻炎以外の疾患（上気道感染，感冒等）によることが明らかな場合を除く］。 *治験依頼者により，治験責任医師又は治験分担医師に書面で通知予定。
6	観察期中に測定した体重及び血清中総 IgE 濃度が，投与量換算表の範囲内にある患者。体重は 20 kg 以上 150 kg 以下，血清中総 IgE 濃度は 30 IU/mL 以上，最大 1500 IU/mL 以下。
7	観察期中の最後の 7 日間の電子日誌の記録を 70%以上遵守している患者。
除外基準	
1	本治験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内，又は予測される薬力学的効果がベースラインのレベルに戻るまでの期間内。
2	本治験薬（添加剤を含む）又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴がある患者。
3	アナフィラキシーショックの既往又は患者の安全性に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した重度のアナフィラキシー反応の既往がある患者。

F1301 試験の選択・除外基準	
4	以下を含む，心臓の異常又は心室再分極の異常を有する患者。 • 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞，狭心症，冠動脈バイパス術（CABG）の既往 • 臨床的に問題となる不整脈（例：心室性頻脈），完全左脚ブロック，高度房室ブロック（例：二束ブロック，モビッツ II 型房室ブロック，第 3 度房室ブロック）
5	本治験実施計画書での併用禁止薬を使用している患者（5.3.5.1-1-F1301 試験-Appendix 16.1-Table 5-2）。
6	過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌，子宮頚部上皮内癌を除く。
7	妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。
8	妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中及び投与終了後 30 日間にわたって基本的な避妊法を使用する場合を除く。基本的な避妊法には以下が含まれる： • 完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており，通常の生活習慣としている場合）。カレンダー法，排卵法，排卵徴候体温法，排卵後法等の周期的禁欲法及び膣外射精法は避妊の方法として適切ではない。 • 女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない），子宮全摘出手術，又は卵管結紮術を受けてから治験薬投与までに 6 週間以上経過している女性。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，女性の生殖状態を確認する必要がある。 • 男性パートナーの不妊手術（スクリーニングの 6 ヵ月以上前に実施されている必要がある）。治験に参加する女性患者の場合，精管切除を受けた当該男性パートナー以外の男性と性交渉を持ってはならない。 • バリア避妊法：コンドーム又は閉鎖キャップ（ペッサリー，子宮頸管キャップ又は腟円蓋キャップ）。 • 経口投与（エストロゲン又はプロゲステロン），注射又は埋込みによるホルモン避妊法，あるいは同等の有効性（失敗率 1%未満）を有する他のホルモン避妊法（例：腟リング又は経皮投与によるホルモン避妊法）の使用，子宮内避妊器具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）の装着。 経口投与による避妊法を使用する女性は，治験薬の投与開始前 3 ヵ月以上にわたって同じ避妊薬の安定した投与を受けている必要がある。 閉経後で妊娠の可能性がない女性は，適切な臨床プロファイル［例：妥当な年齢，血管運動神経症状（ほてり・のぼせ）の既往歴］を有し，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経の女性，あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない），子宮全摘出手術，又は卵管結紮術を受けてから 6 週間以上経過している女性，と定義する。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，妊娠の可能性が無いことを確認できた場合に限る。
9	観察期開始時の血小板数が 100000/μL（100×10^9/L）以下の患者。
10	アレルギー性鼻炎以外の鼻炎（急性鼻炎，慢性鼻炎，血管性運動性鼻炎等）を合併している患者。
11	治験責任医師又は治験分担医師により，有効性の評価に影響を及ぼすと考えられるアレルギー性鼻炎以外の鼻疾患（急性鼻副鼻腔炎，慢性鼻副鼻腔炎，鼻中隔湾曲症等）を合併していると判断された患者。
12	アレルギー以外の理由（寄生虫感染，高 IgE 症候群，Wiskott-Aldrich 症候群，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）で血清中 IgE 濃度の上昇を呈する患者。
13	重症喘息を併発し，高用量吸入ステロイド薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル又は等価のその他ステロイド薬を 16 歳以上 75 歳未満で 800 μg/日以上，12 歳以上 16 歳未満で 200 μg/日超）を投与している患者。
14	観察期開始前 1 年以内に，アレルギー性鼻炎に対する手術療法（電気凝固法，レーザー療法，80%トリクロール酢酸化学剤手術，下鼻甲介切除術，後鼻神経切断術等）を受けている患者。

F1301 試験の選択・除外基準	
15	観察期開始前 3 ヵ月以内に，メトトレキサート，金製剤，シクロスポリン，タクロリムス（外用を除く），又はその他の免疫抑制剤を投与している患者。
16	観察期開始前 4 週間以内に，全身性ステロイド薬（経口又は静脈内）又はステロイドの筋肉内注射剤を投与していた患者。
17	観察期開始前 1 年以内に，脱感作療法・免疫療法を受けていた患者（ただし，観察期開始時点で維持量に達してから 2 年を経過して実施中の場合は除く）。
18	観察期開始前の直近 3 ヵ月以内に，臨床的に重大なコントロール不十分な全身性疾患の合併症，又は以下の疾患（感染症，血液疾患，腎疾患，肝疾患，冠動脈性心疾患や心血管疾患，脳血管疾患，内分泌学的疾患，消化器疾患等）の既往歴がある患者。
19	2018 年 2 月から 4 月の間に北海道，沖縄，又は外国へ連続 6 日間以上の出張・旅行の予定がある患者。
20	市販品（ゾレア®）を含めてオマリズマブを使用したことがある患者。
21	フェキソフェナジン塩酸塩（経口），フルチカゾンプロピオン酸エステル（鼻噴霧用），トラマゾリン塩酸塩（点鼻用），又はレボカバスチン塩酸塩（点眼用）に対して禁忌となる患者。

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-4 項

選択基準：上記の基準をすべて満たす必要がある。

除外基準：上記の基準に 1 項目でも該当する患者は，当該試験に参加できない。

Table 6-2　鼻症状の重症度スコア（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）

	3 点	2 点	1 点	0 点
くしゃみ発作	1 日に 15 回以上	1 日に 5～14 回	1 日に 1～4 回	症状なし
鼻のそう痒感	頻繁に鼻を掻いたりこすったりするため赤くなっている	1 日のうち何回も（5～14 回）鼻を掻いたりこすったりする	時々（1 日に 1 ～4 回）鼻を掻いたりこすったりする	症状なし
鼻汁	常時鼻をかまないと，頻繁に鼻汁が流れ出る	鼻をすすり，時々鼻をかまないと鼻汁が流れ出る	鼻をすする（鼻汁が流れ出ることはない）	症状なし
鼻閉	鼻呼吸が完全にできない	鼻呼吸するのが困難である	鼻呼吸がしづらい	症状なし

Source: 5.3.5.1-2-A1303 試験-表 9.5b，5.3.5.1-3-A1305 試験-表 9.5-7，5.3.5.2-1-A1306 試験-表 9.5-7

Table 6-3　眼症状の重症度スコア（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）

	3 点	2 点	1 点	0 点
目のそう痒感	頻繁に（1 日に 15 回以上）目をこする	1 日に何回も（5 ～14 回）目をこする	時々（1 日に 1 ～4 回）目をこする	症状なし
涙目	涙が多くなり，頻繁に流れ出る	涙が多くなり，時々流れ出てくる	涙が多くなるが流れ落ちることはない	症状なし
目の充血	非常に赤く，瞼が非常に腫れている	赤くなっており，瞼が腫れている	少し赤くなって，わずかに瞼が腫れている	症状なし

Source: 5.3.5.1-2-A1303 試験-表 9.5c，5.3.5.1-3-A1305 試験-表 9.5-8，5.3.5.2-1-A1306 試験-表 9.5-8

Figure 6-1　　日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）

日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
（JRQLQ No.1）

アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）患者さんへ

現在の医療では，体の病気を治すだけでなく，患者さんがよりよい生活ができるよう治療すべきという考えが広まっています。そこであなたの病気がどれ位生活を障害し，治療により改善されるか調査するものなのでご協力下さい。この調査であなたが提供する情報は，すべての医学的治療と同様に，固く機密保持されます。

以下の問いは難しく考えると答えられないかも知れませんが，あなたの印象で答えてけっこうです。

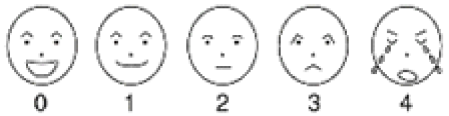
I. 最近 1〜2 週間でもっともひどかった鼻・眼の症状の程度について✓印をそれぞれつけて下さい。

鼻・眼の症状	0 症状なし	1 軽い	2 やや重い	3 重い	4 非常に重い
水っぱな	□	□	□	□	□
くしゃみ	□	□	□	□	□
鼻づまり	□	□	□	□	□
鼻のかゆみ	□	□	□	□	□
眼のかゆみ	□	□	□	□	□
涙目（なみだめ）	□	□	□	□	□

II. I の症状（鼻・眼）のために，同じく最近 1〜2 週間でもっともひどかった QOL 質問項目の程度について✓印をそれぞれつけて下さい。I の症状（鼻・眼）と関係がないことがはっきりしている項目はなしの□に X 印をして下さい。

QOL 質問項目	0 なし（いいえ）	1 軽い	2 やや ひどい	3 ひどい	4 とても ひどい
1. 勉強・仕事・家事の支障（さしさわり）	□	□	□	□	□
2. 精神集中不良	□	□	□	□	□
3. 思考力の低下（考えがまとまらない）	□	□	□	□	□
4. 新聞や読書の支障（不便）	□	□	□	□	□
5. 記憶力低下（ものおぼえが悪い）	□	□	□	□	□
6. スポーツ，ピクニック等，野外生活の支障	□	□	□	□	□
7. 外出の支障（控えがち）	□	□	□	□	□
8. 人とつき合いの支障（控えがち）	□	□	□	□	□
9. 他人と会話・電話の支障（さしさわり）	□	□	□	□	□
10. まわりの人が気になる	□	□	□	□	□
11. 睡眠障害（眠りが良くない）	□	□	□	□	□
12. 倦怠（けんたい）感（だるい）	□	□	□	□	□
13. 疲労（つかれやすい）	□	□	□	□	□
14. 気分が晴れない	□	□	□	□	□
15. いらいら感	□	□	□	□	□
16. ゆううつ	□	□	□	□	□
17. 生活に不満足	□	□	□	□	□

III. 最近 1～2 週間のあなたの状態（症状，生活や気持を含めて）全般を表わす顔の番号に○印をつけて下さい。



（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）

Figure 6-2　　日常生活に及ぼす影響の調査アレルギー編（WPAI-AS）

調査表にお答えになる前に、今日の日付を記入してください。

20___

6) 普段、週に何時間ぐらい授業に出席しますか？

_____時間

7) 過去７日間、アレルギーの影響により、何時間ぐらい授業や学校を休みましたか？ *（この調査に参加するために休んだ時間は含めない。）*

_____時間

8) 過去７日間、学校や授業に出席する際、アレルギー症状がどれぐらい効率に影響を及ぼしましたか？

集中力が続かなかったり、理解するのが困難だったり、普段通りうまくテストが受けられなかったりした日の事などを思い出してください。もし、学校や授業における効率へのアレルギーの影響が少ししかなかった場合は番号の低いものを、ひどかった場合は、番号の高いものをお選びください。（番号を○で囲む。）

アレルギー症状は全く学業に影響を及ぼさなかった。 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 アレルギー症状は完全に学業の妨げになった。

番号を○で囲む。

9) 過去７日間、アレルギー症状がどれほど、仕事や学校以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしましたか？

日常の諸活動とはあなたが普段こなしている家での仕事、買い物、育児、運動、勉強などの活動を指します。活動の量や内容が制限されたり、したいと思ったほど活動できなかったりした日の事などを思い出してください。もし、日常の諸活動へのアレルギーの影響が少ししかなかった場合は番号の低いものを、ひどかった場合は、番号の高いものをお選びください。（番号を○で囲む。）

アレルギー症状は全く日常の諸活動に影響を及ぼさなかった。 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 アレルギー症状は完全に日常の諸活動の妨げになった。

番号を○で囲む。

2.7.4 臨床的安全性

目次

目次 2
表一覧 4
略号一覧 5
1 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 7
1.1.2 安全性の評価方法 10
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 14
1.1.4 安全性データの提示 14
1.2 全般的な曝露状況（F1301 試験） 15
1.2.1 被験者の内訳 15
1.2.2 総合的な曝露の程度 16
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（F1301 試験） 17
2 有害事象（F1301 試験） 19
2.1 有害事象の解析 19
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 19
2.1.2 死亡 21
2.1.3 その他の重篤な有害事象 21
2.1.4 投与中止に至った有害事象 21
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 22
2.2 個別有害事象の文章による説明 22
3 臨床検査値の評価（F1301 試験） 22
3.1 血液学的検査 22
3.2 血液生化学的検査 23
3.2.1 肝臓に関する有害事象 23
3.2.2 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常 23
3.3 尿検査 24
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目（F1301 試験） 25
4.1 バイタルサイン 25
4.2 12 誘導心電図 25
4.3 免疫原性 25
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 26
5.1 内因性要因 26
5.1.1 年齢 26
5.1.2 性別 27

5.1.3 投与間隔 27
5.2 外因性要因 27
5.3 中等症及び重症の季節性アレルギー性鼻炎患者における安全性 27
5.3.1 A1303 試験 27
5.3.2 A1305 試験 28
5.3.3 A1306 試験 28
5.4 薬物相互作用 29
5.5 妊娠及び授乳時の使用 29
5.5.1 妊婦に対する影響 29
5.5.2 授乳中の婦人に対する影響 30
5.6 過量投与 31
5.7 薬物乱用 31
5.8 離脱症状及び反跳現象 31
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 31
6 市販後データ 32
6.1 公表論文 32
6.2 進行中の試験 32
6.3 市販後の経験 32
6.3.1 PSUR の要約 32
7 付録 35

表一覧

Table 1-1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略 7
Table 1-2 投与量換算表（mg/回） 9
Table 1-3 安全性に関するその他の情報源の要約 10
Table 1-4 臨床検査項目一覧（F1301 試験） 12
Table 1-5 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準（F1301 試験） 13
Table 1-6 本書に提示した安全性データの一覧 15
Table 1-7 被験者の内訳（F1301 試験，RAN） 16
Table 1-8 治験薬の曝露状況（F1301 試験，SAF） 17
Table 1-9 人口統計学的特性（F1301 試験，RAN） 18
Table 2-1 SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率（F1301 試験，SAF） 19
Table 2-2 PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率 （いずれかの群で発現率 2%以上）（F1301 試験，SAF） 20
Table 2-3 PT 別の副作用発現被験者数及び発現率（F1301 試験，SAF） 20
Table 2-4 重篤な有害事象の一覧（F1301 試験，SAF） 21
Table 2-5 投与中止に至った有害事象の一覧（F1301 試験，SAF） 22
Table 3-1 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者の 割合（F1301 試験，SAF） 23
Table 5-1 部分集団別の有害事象発現被験者数及び発現率（F1301 試験，SAF） 26
Table 7-1 器官別又は症候群別有害事象の定義 35
Table 7-2 有害事象の評価方法（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験） 36

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

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

1.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験

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（Table 1-1）。

Table 1-1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略

試験の種類	試験番号	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	対象	安全性解析対象被験者数（名）	投与期間	資料区分	添付資料番号
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	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	合計: 336 オマリズマブ: 161 プラセボ: 175	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	中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者	合計: 98 オマリズマブ: 48 プラセボ: 50	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	中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者	合計: 307 オマリズマブ: 154 トシル酸スプラタスト: 153	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	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	オマリズマブ: 34	12 週	参考	5.3.5.2-1

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。
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，鼻の掻痒感，鼻汁，鼻閉）が 2 つ以上あるものを中等症以上とした。
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。

本項では安全性の評価資料とした F1301 試験の概要を示し，参考資料とした試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）の概要は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。また，個々の試験の詳細は 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

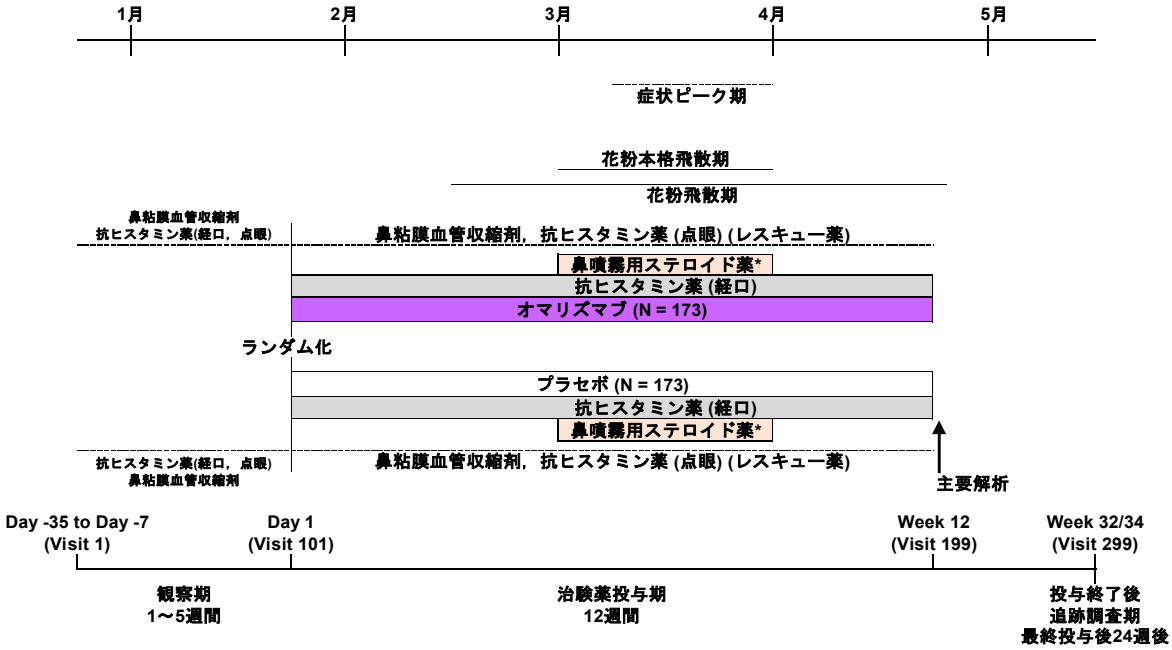
F1301 試験（評価資料）

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スギ花粉症の成人及び青少年（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。観察期（1～5 週間），治験薬投与期（12 週間），投与終了後追跡調査期（最終投与から 24 週後）の 3 期で構成され，日本の関東地域で実施した。試験デザインを Figure 1-1 に示す。

治験薬投与開始日（Day 1）に，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の 4 つをランダム化層別因子として，適格被験者（目標被験者数 346 名）をオマリズマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化した。治験薬は，1 月 19 日から 2 月 10 日に投与を開始することとし，ベースラインの血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき投与量換算表（Table 1-2）を用いて決定した投与量（75～600 mg）及び投与間隔（2 週間隔投与又は 4 週間隔投与）で 12 週間皮下投与した。また，治験薬投与期にはフェキソフェナジン塩酸塩（抗ヒスタミン薬，経口）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（鼻噴霧用ステロイド薬，3 月 5 日から 4 月 1 日のみ）を，いずれも症状にかかわらず併用した。さらにレスキュー薬として，治験薬投与期は鼻症状にはトラマゾリン塩酸塩（鼻粘膜血管収縮剤），眼症状にはレボカバスチン塩酸塩（抗ヒスタミン薬，点眼）を，観察期はこれら 2 剤に加えて鼻及び眼症状にフェキソフェナジン塩酸塩を使用可能とした。

また，治験薬最終投与から 24 週後に抗オマリズマブ抗体及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を評価した。

Figure 1-1 試験デザイン（F1301 試験）



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。

Table 1-2 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

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-3 に示す。

本書では，オマリズマブの定期的安全性最新報告（PSUR）及び PSUR 補遺の要約を 6 項に示した。

Table 1-3　　安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR	2018 年 2 月 21 日	2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日	5.3.6-1
PSUR 補遺	2018 年 7 月 26 日	2018 年 1 月 1 日～2018 年 6 月 30 日	5.3.6-1
J-RMP	2018 年 2 月 5 日	－	1.11.2

J-RMP：日本版医薬品リスク管理計画書

1.1.2　安全性の評価方法

本項では，F1301 試験の安全性の評価方法の概要を示す。F1301 試験の詳細，及び安全性の参考資料とした試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）については，5 部に添付した治験総括報告書に示した。

安全性の参考資料とした試験の有害事象について，本書では F1301 試験のデータベース固定時の最新 ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0 を用いてデータを提示したが，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した治験総括報告書では，それぞれの試験完了時の最新 MedDRA Version に基づくデータを提示した。

安全性の参考資料とした試験の F1301 試験との主な相違点は Table 7-2 に示した。

1.1.2.1　安全性の評価項目（F1301 試験）

1.1.2.1.1 有害事象

（1）有害事象の定義

「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」を有害事象と定義し，治験薬の使用と事象との時間的関係又は因果関係の有無は問わない。ただし，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合に有害事象とした。

（2）有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は，被験者からの自発的な報告，問診，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン等）により有害事象の情報を収集した。治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すべての有害事象，及び治験薬投与期終了時点から 30 日後までに発現したすべての重篤な有害事象を収集した。治験薬投与期終了時点から 30 日を超えて発現した重篤な有害事象は，治験責任医師が治験薬との関連ありと判定した場合に収集する計画とした。また，投与終了後追跡調査期終了時点から 30 日後までに生じた妊娠に関する情報を収集した。

（3）有害事象の判定基準

1）重症度

有害事象の重症度は，以下の 3 段階で評価した。

1. 軽度：通常一過性であり，一般に通常の活動に支障を来さない
2. 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
3. 重度：通常の活動を行うことができない

2）治験薬との関連性

治験薬との関連性は 2 段階（治験薬との因果関係の合理的な可能性：あり，なし）で判定し，「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」と定義した。

- 死に至るもの又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，以下の場合を除く：
  - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
  - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
  - 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
  - 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 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

なお，すべての悪性腫瘍については，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。

（4）使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し MedDRA Version 21.0 を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。

（5）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（2.1.5 項）。

器官別又は症候群別有害事象の定義を Table 7-1 に示す。

（6）有害事象の解析方法

治験薬投与期に発現又は悪化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，及び治験薬との関連別に集計し，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別の頻度分布表で示した。「治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者」を安全性の解析対象集団（SAF）とし，有害事象の発現率（%）は，SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合 × 100（%）で算出した。同一の 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。

1.1.2.1.2 臨床検査値

（1）臨床検査値の測定項目

臨床検査項目一覧を Table 1-4 に示す。

血液学的検査及び血液生化学的検査は中央検査機関で実施し，尿検査は医療機関で尿試験紙を用いて実施した。ただし，尿試験紙検査結果が陽性の場合は，顕微鏡検査を中央検査機関で実施した。

Table 1-4　　臨床検査項目一覧（F1301 試験）

カテゴリー	項目名
血液学的検査	ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，白血球分画，血小板数
血液生化学的検査	血中尿素窒素，クレアチニン，TBL，AST，ALT，ALP，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，総蛋白，総コレステロール，アルブミン，尿酸，C 反応性タンパク，C3，C4，CH50
尿検査（尿試験紙）	比重，pH，蛋白，グルコース，ビリルビン，ケトン体，潜血
尿検査（顕微鏡検査）	白血球，赤血球，扁平上皮，硝子円柱，ロウ様円柱，赤血球円柱，白血球円柱，顆粒円柱，尿細管上皮細胞，移行上皮細胞

TBL：総ビリルビン，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ

（2）臨床検査値の解析方法

ベースライン値は治験薬投与開始前の最終測定値とし，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を対象に算出した。

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，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。

また，基準範囲に基づき，低値，正常値，高値を判断し，ベースラインから最終値，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。

血小板数の臨床的に注目すべき異常の基準（< 75,000/μL）及び肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準（Table 1-5）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。

Table 1-5　　肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準（F1301 試験）

項目	基準
ALT	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
ALT 又は AST	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN
ALT 又は AST，かつ TBL	ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 1.5 × ULN ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN
ALP	> 1.5 × ULN，> 2 × ULN，> 5 × ULN
TBL	> ULN，> 1.5 × ULN，> 2 × ULN
ALP かつ TBL	ALP > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN ALP > 5 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN
ALT 又は AST，かつ TBL 及び ALP	ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN 及び ALP ≤ 2 × ULN
ALT 又は AST，かつ症状	ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ悪心，嘔吐，疲労，全身倦怠，腹痛又は好酸球増加症を伴う発疹のいずれか

ULN：基準値上限

また，肝臓に関する有害事象の基準を設定し，ベースライン後に新たに基準に合致した被験者数とその割合を算出した。以下に，その基準の定義を示す。

- ALT 又は AST > 5 × ULN
- ALP > 2 × ULN（既知の骨病変がない場合）
- TBL > 2 × ULN（既知のジルベール症候群がない場合）
- ALT 又は AST > 3 × ULN かつ INR > 1.5
- Hy's Law case（ALT 又は AST > 3 × ULN，TBL > 2 × ULN，かつ ALP ≤ 2 × ULN）の疑い
- 黄疸（又は同等の現象）
- ALT 又は AST > 3 × ULN に付随して起こる（全身）倦怠，疲労，腹痛，悪心又は嘔吐，又は好酸球増加症を伴う発疹
- 肝毒性を示す可能性がある有害事象（肝不全，肝線維症，肝硬変及びその他の肝障害に関連する病態，非感染性肝炎，良性，悪性及び詳細不明の肝新生物が該当）

1.1.2.1.3 バイタルサイン

（1）バイタルサインの測定項目

坐位で 5 分間安静にした後，収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数を測定した。

（2）バイタルサインの解析方法

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。ベースライン値は治験薬投与開始前の最終測定値とし，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を対象に算出した。

1.1.2.1.4 12 誘導心電図

観察期に仰臥位で測定し，その後は治験責任医師又は治験分担医師の判断で必要に応じて測定した。心電図データは eCRF に収集せず，有害事象の定義に該当する心電図の異常は，有害事象として報告することとした。

1.1.2.1.5 免疫原性

治験薬投与開始前及び最終投与から 24 週後に抗オマリズマブ抗体測定用の血清検体を採取し，抗オマリズマブ抗体の有無を評価した。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

本項では，安全性の評価資料とした F1301 試験の安全性解析における集団及びグループ分けの概要を示す。F1301 試験及び安全性の参考資料とした試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）の詳細については，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

1.1.3.1 安全性の解析対象集団（SAF）

安全性の解析対象集団（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投与群で解析した。

1.1.3.2 部分集団

以下の因子別に，有害事象及び副作用の部分集団解析を実施した。

- 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）

1.1.4 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-6 に示す。

Table 1-6　　本書に提示した安全性データの一覧

	評価資料	参考資料		
	F1301	A1303	A1305	A1306
曝露情報	○	○	○	○
人口統計学的データ	○	—	—	—
有害事象				
有害事象	○	○	○	○
副作用	○	—	—	—
重症度別	○	○	○	○
死亡	○	○	○	○
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	○	○ a)	○ a)	○ a)
臨床検査	○	—	—	—
バイタルサイン	○	—	—	—
免疫原性	○	○	○	○

a) Table 7-1 に基づきデータを再解析し，その結果を本書に示した。

1.2　　全般的な曝露状況（F1301 試験）

本項では，安全性の評価資料とした F1301 試験の全般的な曝露状況を示す。F1301 試験の詳細，及び安全性の参考資料とした試験（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）については，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

1.2.1　　被験者の内訳

スクリーニングされた 528 名中，337 名（63.8%）が観察期を完了した。観察期を脱落した被験者は 191 名であり，主な理由はスクリーニング不適格（173 名）が最も多かった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-1.1）。

観察期を完了した 337 名全員がランダム化された（オマリズマブ群 162 名，プラセボ群 175 名，以下同順）。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。治験実施計画書では，観察期間に鼻噴霧用ステロイド薬を使用した被験者は観察期脱落とすることとしていたが，治験責任医師が，この使用記録は誤入力であり，実際には鼻噴霧用ステロイド薬を使用していないことを確認し，これらの被験者も組入れ可能と判断したことから，ランダム化された（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.9-3）。

ランダム化された 337 名のうち，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。本試験では治験薬投与期の完了又は中止後に追跡調査期に移行

することとしており，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（Table 1-7）。

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。安全性解析対象集団である SAF も 336 名（161 名，175 名）であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-2.1）。

Table 1-7　　被験者の内訳（F1301 試験，RAN）

Disposition Reason	オマリズマブ群 n (%)	プラセボ群 n (%)	全被験者 n (%)
Randomized patients	162	175	337
Completed treatment epoch	158 (97.5)	172 (98.3)	330 (97.9)
Discontinued treatment epoch	4 (2.5)	3 (1.7)	7 (2.1)
Primary reason for discontinuation of treatment epoch			
Adverse event	2 (1.2)	0	2 (0.6)
Lack of efficacy	0	2 (1.1)	2 (0.6)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Technical problems	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Entered follow-up epoch	161 (99.4)	174 (99.4)	335 (99.4)
Completed follow-up epoch	160 (98.8)	174 (99.4)	334 (99.1)
Discontinued follow-up epoch	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Primary reason for discontinuation of follow-up epoch			
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験 addendum-Table 14.1-1.2a
主な中止理由は eCRF の Disposition/Premature Study Withdrawal 情報に基づき集計した。
%は RAN に基づき算出した。

1.2.2　　総合的な曝露の程度

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（Table 1-8）。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）。

Table 1-8　　治験薬の曝露状況（F1301 試験，SAF）

	オマリズマブ群 2 週間隔投与	プラセボ群 2 週間隔投与	オマリズマブ群 4 週間隔投与	プラセボ群 4 週間隔投与
Any exposure – n (%)	15 (100)	20 (100)	146 (100)	155 (100)
Total number of dose (Times) – n (%)				
1	0	0	2 (1.4)	0
2	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
3	0	0	143 (97.9)	153 (98.7)
4	0	0	-	-
5	0	0	-	-
6	15 (100)	20 (100)	-	-
Total number of dose (Times)				
n	15	20	146	155
Mean (SD)	6.0 (0.00)	6.0 (0.00)	3.0 (0.25)	3.0 (0.11)
Median	6.0	6.0	3.0	3.0
Minimum - Maximum	6 - 6	6 - 6	1 - 3	2 - 3
Total Exposure (mg)				
n	15	20	146	155
Mean (SD)	2700.0 (380.32)	0.0 (0.00)	825.0 (426.82)	0.0 (0.00)
Median	2700.0	0.0	900.0	0.0
Minimum - Maximum	2250 - 3600	0 - 0	150 - 1800	0 - 0
Duration of Exposure (Weeks) – n (%)				
0 <, ≤ 4	0	0	2 (1.4)	0
4 <, ≤ 8	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
8 <, ≤ 12	5 (33.3)	9 (45.0)	73 (50.0)	89 (57.4)
12 <	10 (66.7)	11 (55.0)	70 (47.9)	65 (41.9)
Duration of Exposure (Days)				
n	15	20	146	155
Mean (SD)	83.6 (2.90)	83.3 (5.88)	81.7 (8.92)	81.5 (6.32)
Median	85.0	85.0	84.0	82.0
Minimum - Maximum	78 - 86	70 - 92	18 - 92	40 - 92

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-1.2

投与期間（日）：治験薬投与期間の最終日 − 初回投与日 + 1

1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（F1301 試験）

人口統計学的特性

RAN での人口統計学的特性に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった（Table 1-9）。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%，65 歳以上の被験者割合は 5.9%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。

Table 1-9 人口統計学的特性（F1301 試験，RAN）

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
Age group - n (%)			
< 15 years	4 (2.5)	6 (3.4)	10 (3.0)
15 ≤, < 65 years	149 (92.0)	158 (90.3)	307 (91.1)
≥ 65 years	9 (5.6)	11 (6.3)	20 (5.9)
Age (years)			
n	162	175	337
Mean (SD)	42.3 (14.31)	41.0 (15.43)	41.6 (14.89)
Median	44.0	42.0	43.0
Minimum - Maximum	12 - 70	12 - 74	12 - 74
Sex - n (%)			
Male	63 (38.9)	78 (44.6)	141 (41.8)
Female	99 (61.1)	97 (55.4)	196 (58.2)
Race - n (%)			
Asian	162 (100)	175 (100)	337 (100)
Ethnicity - n (%)			
Japanese	162 (100)	175 (100)	337 (100)
Height (cm)			
n	162	175	337
Mean (SD)	162.3 (8.18)	163.4 (8.75)	162.9 (8.49)
Median	161.0	163.0	163.0
Minimum - Maximum	144 - 189	139 - 185	139 - 189
Weight (kg)			
n	162	175	337
Mean (SD)	60.21 (12.925)	61.12 (13.181)	60.68 (13.047)
Median	58.30	59.10	59.00
Minimum - Maximum	35.1 - 102.0	32.6 - 118.1	32.6 - 118.1
BMI (kg/m^2)			
n	162	175	337
Mean (SD)	22.69 (3.558)	22.79 (4.123)	22.74 (3.857)
Median	22.20	22.21	22.21
Minimum - Maximum	15.8 - 34.7	16.1 - 46.1	15.8 - 46.1

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-3.1
体重及び身長はスクリーニング時の値を表示した。

疾患特性

疾患特性のいずれの項目も，投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。疾患特性の詳細は[2.7.3-3.1.4 項]に示した。

RAN でのスギ花粉症の罹患期間の中央値は 14.6 年であった。スギ花粉症に関連する合併症は，アレルギー性結膜炎（72.4%）が最も多く，次いでヒノキ花粉症（47.8%），通年性アレルギー性鼻炎（34.7%），スギ花粉症・ヒノキ花粉症以外の季節性アレルギー性鼻炎（20.5%）の順であった。

2 有害事象（F1301 試験）

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 SOC 別

SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-1 に示す。

有害事象発現率は，オマリズマブ群で 27.3%（44/161 名），プラセボ群で 27.4%（48/175 名）と同程度であり，各 SOC の発現率も投与群間で大きな違いは認められなかった。最も発現率が高かった SOC はいずれの群でも感染症および寄生虫症（オマリズマブ群 18.6%，プラセボ群 17.1%）であった。

Table 2-1 SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率（F1301 試験，SAF）

SOC	オマリズマブ群 N = 161 n (%)	プラセボ群 N = 175 n (%)
合計	44 (27.3)	48 (27.4)
感染症および寄生虫症	30 (18.6)	30 (17.1)
臨床検査	3 (1.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.9)	6 (3.4)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.2)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.2)	2 (1.1)
神経系障害	2 (1.2)	4 (2.3)
耳および迷路障害	1 (0.6)	0
胃腸障害	1 (0.6)	5 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	3 (1.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	3 (1.7)
血管障害	1 (0.6)	1 (0.6)
眼障害	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	1 (0.6)
免疫系障害	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC はオマリズマブ群で発現率が高い順に表示

2.1.1.2 PT 別

PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率が 2%以上）を Table 2-2 に示す。

発現率が 2%以上であった PT はいずれの群でも上咽頭炎（オマリズマブ群 9.3%，プラセボ群 4.6%，以下同順），咽頭炎（4.3%，2.9%），インフルエンザ（2.5%，4.6%）であった。

Table 2-2 PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（F1301 試験，SAF）

PT	オマリズマブ群 N = 161 n (%)	プラセボ群 N = 175 n (%)
合計	44 (27.3)	48 (27.4)
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)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.1
PT はオマリズマブ群で発現率が高い順に表示

2.1.1.3 副作用

PT 別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-3 に示す。

副作用発現率はオマリズマブ群で 1.2%（2/161 名），プラセボ群で 1.7%（3/175 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった。

オマリズマブ群の 2 名に報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を除き，複数の被験者で発現した副作用はなかった。

Table 2-3 PT 別の副作用発現被験者数及び発現率（F1301 試験，SAF）

PT	オマリズマブ群 N = 161 n (%)	プラセボ群 N = 175 n (%)
合計	2 (1.2)	3 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0
注射部位疼痛	0	1 (0.6)
注射部位そう痒感	0	1 (0.6)
注射部位腫脹	0	1 (0.6)
口内炎	0	1 (0.6)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.3
PT はオマリズマブ群で発現率が高い順に表示

2.1.1.4 有害事象の重症度

報告された有害事象はいずれの群でもほとんど軽度であり，重度の有害事象は報告されなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.2）。オマリズマブ群で発現したすべての副作用は軽度であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

2.1.2 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）。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を Table 2-4 に示す。また，重篤な有害事象の詳細は，[2.7.6-5 項]に示した。

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。

プラセボ群では重篤な有害事象は報告されなかった。

Table 2-4 重篤な有害事象の一覧（F1301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別	投与レジメン	PT	発現日(Day)/回復日(Day)	重症度	治験薬との関連	治験薬	処置	転帰	直近の投与日(Day)
1011003	36/M	600 mg/4 週間隔	精巣新生物	34/42	Mod	No	4	10	2	27

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.2-2，Listing16.2.5-1.1

Day：治験薬投与開始日からの日数

重症度：Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 重度

治験薬：3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当せず

処置：1 = 治療なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり

転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 = 回復したが後遺症あり

2.1.4 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 2-5 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率はオマリズマブ群で 1.2%（2/161 名）であり，プラセボ群では報告されなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.5）。

オマリズマブ群の 2 名のうち 1 名の被験者は，重篤な有害事象として精巣新生物を発現した被験者であり，本被験者の詳細は 2.1.3 項に示す。他の 1 名の被験者は，Day 4 に急性副鼻炎及び中耳炎を発現し，Day 11 より薬物治療を受けた。最終評価時点（Day 18）で，急性副鼻腔炎は軽快し，中耳炎は持続していた。両事象とも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

Table 2-5　　投与中止に至った有害事象の一覧（F1301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別	投与レジメン	PT	発現日(Day)/回復日(Day)	重症度	治験薬との関連	治験薬	処置	転帰	直近の投与日(Day)
1014008	45/F	300 mg/4 週間隔	急性副鼻腔炎	4/-	Mild	No	4	10	3	1
			中耳炎	4/-	Mild	No	4	10	1	1
1011003	36/M	600 mg/4 週間隔	精巣新生物	34/42	Mod	No	4	10	2	27

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.2-3，Listing16.2.5-1.1

Day：治験薬投与開始日からの日数

重症度：Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 重度

治験薬： 3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当せず

処置：1 = 治療なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり

転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 =回復したが後遺症あり

2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

Table 7-1 で定義した器官別又は症候群別有害事象の発現率はオマリズマブ群で 0.6%（1/161 名）であり，プラセボ群では報告されなかった。

オマリズマブ群の 1 名で，悪性腫瘍（精巣新生物）が報告された。本事象は重篤な有害事象であり，その詳細は 2.1.3 項に示す。「ショック，アナフィラキシー」，「アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群」，「血小板減少症」，「寄生虫感染」，及び「動脈血栓塞栓イベント」はいずれの群でも報告されなかった。

「抗オマリズマブ抗体産生」は，4.3 項で評価する。

2.2　　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述は[2.7.6-5 項]に示した。

3　　臨床検査値の評価（F1301 試験）

3.1　　血液学的検査

いずれの血液学的検査項目（Table 1-4）も，その平均値はベースライン時に両群で同程度であり，いずれの群でも治験薬投与期を通して大きな変動はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.1）。治験薬投与期を通して，ほとんどの被験者でいずれの血液学的検査項目も基準範囲内であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.3）。

血小板数の平均値は，いずれの群も治験薬投与期を通して基準範囲内であり，治験薬投与期に新たに臨床的に注目すべき異常の基準（< 75,000/μL）に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.1，Listing 14.3.4-1）。

3.2 血液生化学的検査

いずれの血液生化学的検査項目（Table 1-4）も，その平均値はベースライン時に両群で同程度であり，いずれの群でも治験薬投与期を通して大きな変動はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.4）。治験薬投与期を通して，ほとんどの被験者でいずれの血液生化学的検査項目も基準範囲内であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.5，Table 14.3-2.6）。

3.2.1 肝臓に関する有害事象

オマリズマブ群の 1 名の被験者が肝臓に関する有害事象の基準（1.1.2.1.2 項）に該当した（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-4.1）。本被験者はアルコール性肝疾患を合併しており，ベースライン時の AST（66 U/L）及び ALT（55 U/L）は，基準値上限（AST 40 U/L，ALT 45 U/L）より高かった。Day 50 に AST が基準値上限の 5 倍を超え（AST 240 U/L，ALT 127 U/L），肝臓に関する有害事象の基準に該当し，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，無処置で Day 57 に消失し（AST 44 U/L，ALT 76 U/L），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 14.3.2-5，Listing 14.3.2-7，Listing 16.2.7-1.1）。

なお，上記の他プラセボ群の 1 名で，治験薬投与期に肝臓に関する有害事象の基準に該当したが，ベースライン時点でも基準に合致していた（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.2-5）。

3.2.2 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常

肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準（Table 1-5）に該当した被験者の割合を Table 3-1 に示す。本基準に該当した被験者の割合はいずれの群でも低く，投与群間で同程度であった。このうち，オマリズマブ群で発現した ALT 増加（> 3 × ULN）及び AST 増加（> 5 × ULN）は，有害事象として報告された（各 1 名，うち AST 増加は 3.2.1 項に示した被験者）。Hy's Law の臨床検査値の基準（ALT 又は AST > 3 × ULN，TBL > 2 × ULN，かつ ALP ≤ 2 × ULN）に該当した被験者はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.4-2，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 3-1 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者の割合（F1301 試験，SAF）

	オマリズマブ群 N = 161 n/m (%)	プラセボ群 N = 175 n/m (%)
ALT > 3 × ULN	2/161 (1.2)	1/175 (0.6)
ALT > 5 × ULN	0/161	0/175
ALT > 10 × ULN	0/161	0/175
ALT > 20 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN	2/161 (1.2)	1/175 (0.6)
ALT or AST > 5 × ULN	1/161 (0.6)	0/175
ALT or AST > 8 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 10 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 20 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 1.5 × ULN	0/161	0/175

	オマリズマブ群 N = 161 n/m (%)	プラセボ群 N = 175 n/m (%)
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/161	0/175
ALP > 1.5 × ULN	0/161	1/173 (0.6)
ALP > 2 × ULN	0/161	0/175
ALP > 5 × ULN	0/161	0/175
TBL > 1 × ULN	5/155 (3.2)	7/167 (4.2)
TBL > 1.5 × ULN	1/160 (0.6)	2/174 (1.1)
TBL > 2 × ULN	0/161	0/174
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/161	0/175
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN & (nausea or vomiting or fatigue or general malaise or abdominal pain or rash with eosinophilia)	0/161	0/175

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.8

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。

m = ベースライン時点では基準に合致しておらず，かつベースライン後の測定値を有する被験者数

n = ベースライン後に基準に合致した被験者数

3.3 尿検査

いずれの尿試験紙検査項目（Table 1-4）も，ベースライン時に両群で同程度であった。治験薬投与期を通して，ほとんどの被験者でいずれの尿試験紙検査項目も基準範囲内であった。尿試験紙検査結果が陽性の被験者では，中央検査機関で顕微鏡検査を実施したが，臨床的に問題となる異常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）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目（F1301 試験）

4.1 バイタルサイン

血圧及び脈拍数の平均値は，ベースライン時に両群で同程度であり，いずれの群でも治験薬投与期を通して大きな変動はみられなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-3.1）。

4.2 12 誘導心電図

心電図所見に関連した有害事象は報告されなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

4.3 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 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

F1301 試験データを用いて，年齢，性別，及び投与間隔別に有害事象を評価した。

部分集団別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 部分集団別の有害事象発現被験者数及び発現率（F1301 試験，SAF）

	オマリズマブ群 N = 161 n/M (%)	プラセボ群 N = 175 n/M (%)
年齢		
15 歳未満	1/4 (25.0)	1/6 (16.7)
15 歳以上 65 歳未満	42/148 (28.4)	44/158 (27.8)
65 歳以上	1/9 (11.1)	3/11 (27.3)
18 歳未満	4/14 (28.6)	5/14 (35.7)
18 歳以上	40/147 (27.2)	43/161 (26.7)
性別		
男性	15/62 (24.2)	22/78 (28.2)
女性	29/99 (29.3)	26/97 (26.8)
投与間隔		
2 週間隔投与	1/15 (6.7)	4/20 (20.0)
4 週間隔投与	43/146 (29.5)	44/155 (28.4)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.2，Table 14.3.1-2.3

M = 各部分集団の被験者数

一部の部分集団（15 歳未満，65 歳以上）は被験者数が少なく結果の解釈には注意を要するが，オマリズマブ群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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.2, Table 14.3.1-2.3）。

5.1.1 年齢

年齢別の有害事象発現率は，15 歳未満でオマリズマブ群 25.0%（1/4 名），プラセボ群 16.7%（1/6 名），同順で 15 歳以上 65 未満は 28.4%（42/148 名），27.8%（44/158 名），65 歳以上は 11.1%（1/9 名），27.3%（3/11 名）であった（5.3.5.1-1-F1301-Table 14.3.1-2.1）。

15 歳未満及び 65 歳以上の被験者数は少なく評価は困難であるが，オマリズマブ群のいずれの部分集団でも安全性の懸念は認められなかった。また，18 歳未満及び 18 歳以上の部分集団における有害事象の発現率も評価したが，全体集団と同様の傾向であった。

5.1.2 性別

男性の有害事象発現率は，オマリズマブ群 24.2%（15/62 名），プラセボ群 28.2%（22/78 名），女性は同順で 29.3%（29/99 名），26.8%（26/97 名）であり，全体集団と同様の傾向であった（5.3.5.1-1-F1301-Table 14.3.1-2.2）。

5.1.3 投与間隔

2 週間隔で投与を受けた被験者の有害事象発現率は，オマリズマブ群 6.7%（1/15 名），プラセボ群 20.0%（4/20 名），4 週間隔投与は同順で 29.5%（43/146 名），28.4%（44/155 名）であり，全体集団と同様の傾向であった（5.3.5.1-1-F1301-Table 14.3.1-2.3）。

5.2 外因性要因

オマリズマブ投与に影響を及ぼす外因性要因を評価する特別な試験は実施していない。

5.3 中等症及び重症の季節性アレルギー性鼻炎患者における安全性

5.3.1 A1303 試験

本試験は，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，オマリズマブの有効性及び安全性についてプラセボを対照として比較検討することを目的とし，東京及び大阪の施設で実施された。

ランダム化された 100 名（オマリズマブ群 50 名，プラセボ群 50 名，以下同順）中 98 名（48 名，50 名）に治験薬が 1 回以上投与され，93 名（45 名，48 名）が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡は認められなかった。

治験薬投与開始から治験終了（中止）までの期間の平均値（SD）は投与群間で同様［オマリズマブ群 80.3（14.7）日，プラセボ群 81.7（12.1）日］であり，多くの被験者で治験薬が規定回数（2 週間隔 6 回，4 週間隔 3 回）投与された（5.3.5.1-2-A1303 試験-12.1.2 項）。

有害事象発現率は投与群間で同程度（64.6%，68.0%）であり，報告された有害事象のほとんどはいずれの群でも軽度又は中等度であった。オマリズマブ群で多くみられた PT 別有害事象（発現率 5%以上）は注射部位紅斑（14.6%），注射部位腫脹（12.5%），注射部位浮腫，上咽頭炎，リンパ球形態異常，白血球数増加（各 6.3%）であり，このうち注射部位紅斑及び注射部位腫脹の発現率はプラセボ群に比べて 10%以上高かった（5.3.5.3-1-Table 1.1-1，Table 1.1-2）。

本試験で死亡の報告はなく，重篤な有害事象はオマリズマブ群の 1 名に発現した。本事象は Day 19 に発現した重度の潰瘍性大腸炎であり，治験責任医師により治験薬との関連が疑われると判断され，治験薬の投与中止及び薬物療法により軽快した。投与中止に至った有害事象は，オマリズマブ群の 2 名［潰瘍性大腸炎（重篤な有害事象），肺炎］，プラセボ群の 1 名（上咽頭炎）に発現した。肺炎は Day 21 に発現した中等度の有害事象であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，治験薬の投与中止及び薬物療法により回復した（5.3.5.1-2-A1303 試験-12.3 項，5.3.5.3-1-Table 1.1-3，Table 1.1-4）。

器官別又は症候群別有害事象（Table 7-1）のうち，血小板減少症に該当する事象である血小板数減少がオマリズマブ群の 1 名に発現した（5.3.5.3-1-Table 1.1-2，Table 1.1-5）。本被験者の Day 43 の血小板数（171,000/μL）は基準範囲内であったが治験薬投与開始時（307,000/μL）より減少したため，軽度の有害事象（血小板数減少）として報告された。一時的な減少であり，本事象により Day 43 の規定投与を 1 回見送ったが，無治療で回復した。治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.1-2-A1303 試験-12.3.2.3 項）。すべての被験者で，治験薬最終投与から 12 週後の検体から抗オマリズマブ抗体は検出されなかった（5.3.5.1-2-A1303 試験-12.5.2 項）。

5.3.2 A1305 試験

本試験は，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，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，東京及び大阪の施設で実施された。

ランダム化された 308 名（オマリズマブ群 155 名，トシル酸スプラタスト群 153 名，以下同順）中，オマリズマブ群の 1 名を除く 307 名（154 名，153 名）に治験薬が 1 回以上投与され，301 名（153 名，148 名）が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡は認められなかった。

治験薬投与開始から治験終了（中止）までの期間の平均値（SD）は投与群間で同様［オマリズマブ群 83.6（4.9）日，トシル酸スプラタスト群 82.8（7.0）日］であり，投与群，投与間隔によらず，多くの被験者で治験薬が規定回数（2 週間隔 6 回，4 週間隔 3 回）投与された（5.3.5.1-3-A1305 試験-12.1.2 項）。

有害事象発現率は投与群間で同程度（66.2%，61.4%）であり，報告された有害事象のほとんどはいずれの群でも軽度又は中等度であった。オマリズマブ群で多くみられた PT 別有害事象（発現率 5%以上）は上咽頭炎（25.3%），注射部位出血（10.4%），注射部位腫脹，頭痛（各 8.4%），注射部位紅斑（7.8%），注射部位そう痒感（5.2%）であり，トシル酸スプラタスト群に比べて発現率が 10%以上高い事象はなかった（5.3.5.3-1-Table 1.1-6，Table 1.1-7）。

本試験では，死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。投与中止に至った有害事象は，トシル酸スプラタスト群の 1 名（重度の中耳炎）に発現した（5.3.5.3-1-Table 1.1-7, Table 1.1-8, Table 1.1-9）。器官別又は症候群別有害事象のうち，「ショック，アナフィラキシー（Broad）」に該当する事象（Table 7-1）である軽度の咳嗽及びそう痒症がトシル酸スプラタスト群の 1 名に発現した（5.3.5.3-1-Table 1.1-7，Table 1.1-10，5.3.5.1-3-A1305 試験-付録 16.2.7）。すべての被験者で，治験薬最終投与から 12 週後の検体から抗オマリズマブ抗体は検出されなかった（5.3.5.1-3-A1305 試験-12.5.2 項）。

5.3.3 A1306 試験

本試験は，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及び忍容性を検討することを目的として実施された。

本試験に組み入れられた 34 名全員に治験薬が 1 回以上投与され，33 名が試験を完了し，1 名が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬投与開始から治験終了（中止）までの期間の平均値（SD）は 82.4（9.6）日であり，SAF（N = 34）の 33 名で治験薬が規定回数（2 週間隔 6 回，4 週間隔 3 回）投与された（5.3.5.2-1-A1306 試験-12.1.2 項）。

有害事象発現率は 47.1%（16 名）であり，報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。多くみられた PT 別有害事象（発現率 5%以上）は注射部位紅斑，上咽頭炎（各 8.8%），注射部位出血，注射部位疼痛，注射部位腫脹，頭痛，低血圧（各 5.9%）であった（5.3.5.3-1-Table 1.1-11，Table 1.1-12）。

本試験で死亡及び重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象（重度の注射部位疼痛，注射部位不快感）は 1 名に発現した。いずれの事象も Day 23 に発現し，治験責任医師により治験薬と関連が疑われると判断された。治験薬の投与は中止され，無処置で回復した（5.3.5.2-1-A1306 試験-12.3 項，表 14.3.2.3，5.3.5.3-1-Table 1.1-14）。器官別又は症候群別有害事象（Table 7-1）に該当する事象は認められなかった（5.3.5.3-1-Table 1.1-15）。すべての被験者で，治験薬最終投与から 12 週後の検体から抗オマリズマブ抗体は検出されなかった（5.3.5.2-1-A1306 試験-12.5.2 項）。

5.4 薬物相互作用

オマリズマブの薬物動態に，薬物相互作用の要因となる代謝酵素，トランスポーター，及びタンパク結合は関与していないことから，薬物相互作用が生じる可能性は小さいと考えられる。そのため，オマリズマブの薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

5.5.1 妊婦に対する影響

オマリズマブの安全性評価に用いた臨床試験（Table 1-1）で，治験薬投与期間中の妊娠の報告はなかったが，A1305 試験でオマリズマブが投与された 1 名で，治験薬投与期間完了後に妊娠が報告された。本被験者は 29 歳の女性で，オマリズマブ 150 mg を 4 週間隔で投与された。治験薬最終投与から約 6 週後に妊娠 5 週であることが判明し，約 8 週後に被験者の希望により人工妊娠中絶が実施された。施術から 2 週間後に実施した追跡調査で，術後の経過は良好であることが確認された（5.3.5.1-3-A1305 試験-12.3.2.4 項，付録 16.3.2-2）。また，F1301 試験でオマリズマブを投与された 1 名（被験者番号 1009-002）で，投与終了後追跡調査期に妊娠が報告された。本被験者は 29 歳（妊娠報告時）の女性で，オマリズマブを 4 週間隔で投与された。治験薬最終投与から 82 日後に超音波検査で妊娠が確認され，2018 年 9 月末時点で妊娠中であった。出産予定日は 2019 年 2 月 15 日である。

PSUR（調査期間：2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日）では，調査期間中に安全性データベースに妊娠又はその転帰が報告された 399 名，及びオマリズマブ投与中又はオマリズマブ最終投

与後 8 週以内に妊娠し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（5.3.6-1-PSUR-16.3.5 項）。以下に PSUR で評価したデータの概要を示す。

安全性データベースに報告された 399 名の妊娠転帰の内訳は，異常を伴わない生児出生が 109 名，先天異常が 4 名［多指症（満期出産），二分脊椎（満期出産），詳細不明の先天異常（治療的中絶），胎児障害（詳細不明）各 1 名］，胎児死亡が 4 名，自然流産又は流産が 27 名，選択的妊娠中絶が 7 名，子宮外妊娠が 3 名，未熟児出生が 6 名（うち合併症ありが 1 名），調査中が 176 名，転帰不明／追跡不可が 63 名であった。

EXPECT 試験の中間解析の結果，重大な先天異常を伴う出生，未熟児出生，低出生体重児，胎児発育遅延の発現率は同様の患者集団を対象とした他の試験で報告されている発現率と同程度であった。

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いる。妊婦にオマリズマブを投与したときの安全性データは限定的であることから，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。

5.5.2 授乳中の婦人に対する影響

オマリズマブの安全性評価に用いた臨床試験（Table 1-1）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，授乳中のオマリズマブ投与は 24 名で報告され，このうち 1 名で有害事象［乳児 1 名に非重篤 3 件（湿疹，結膜炎，ウイルス性上気道感染）］が認められた。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（5.3.6-1-PSUR-16.3.5 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いる。上記のとおり，授乳中の婦人に対するオマリズマブの新たな懸念は特定されていないものの，授乳中の婦人にオマリズマブを投与したときの安全性データは限定的であることから，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。

5.6 過量投与

オマリズマブの安全性評価に用いた臨床試験（Table 1-1）で，過量投与の報告はなかった。PSUR の調査期間中に 3 名の過量投与症例で有害事象（自殺既遂，インフルエンザ，そう痒症，各 1 名）が報告されたが，安全性の懸念を示唆するものではなかった。

5.7 薬物乱用

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

5.8 離脱症状及び反跳現象

オマリズマブの安全性評価に用いた臨床試験（Table 1-1）では，離脱症状及び反跳現象を検討していない。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

オマリズマブの添付文書では，オマリズマブ投与中にめまい，疲労，失神，傾眠が認められているため，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意するよう注意喚起している。これまでに得られたデータから花粉症患者に特有の所見は得られていないため，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。

6 市販後データ

6.1 公表論文

PSUR の調査期間（2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日）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（5.3.6-1-PSUR-11 項）。なお，PSUR 補遺（調査期間：2018 年 1 月 1 日～2018 年 6 月 30 日）では公表論文について評価していない。

6.2 進行中の試験

実施中の臨床試験はない。

6.3 市販後の経験

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。

気管支喘息及び慢性蕁麻疹の適応症ともに，米国では Genentech 社が販売している。これまで入手した安全性データは，ノバルティス社及び Genentech 社共同で 1 つの PSUR にまとめて評価している。

本項では，PSUR 及び PSUR 補遺の調査期間中に両社で収集したオマリズマブの安全性情報を要約した。詳細は 5.3.6-1-PSUR 及び 5.3.6-1-PSUR 補遺に示す。

6.3.1 PSUR の要約

PSUR 及び PSUR 補遺の調査期間中，安全性の理由による販売承認の取下げ又は中止，臨床試験の中止又は変更，開発計画の変更等，規制当局又は製造業者による措置はなかった。

PSUR 及び PSUR 補遺の調査期間中に新たな安全性シグナルは検出されず，Company Core Data Sheet（CCDS）の改訂は不要と判断した。

6.3.1.1 曝露量

気管支喘息では，血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき，オマリズマブ 75 mg，150 mg，225 mg，300 mg，375 mg，450 mg，525 mg，又は 600 mg を 2 週又は 4 週間隔で皮下投与する。慢性蕁麻疹では，血清中総 IgE 濃度及び体重によらず，オマリズマブ 150 mg 又は 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する（日本における「用法・用量」は 300 mg を 4 週間隔で皮下投与のみ）。

以下に，臨床試験で本剤に曝露された被験者数，及び市販後の曝露量を示す。

臨床試験

開発国際誕生日から PSUR のデータロック日（2017 年 12 月 31 日）までに，ノバルティス社及び Genentech 社が実施した気管支喘息患者，慢性蕁麻疹患者，及び鼻茸患者を対象とした臨床試験で，15,689 名にオマリズマブが投与された。疾患別では，気管支喘息患者を対象とした試験で 14,001 名（このうち 95 名は健康被験者），慢性蕁麻疹患者を対象とした試験で 1,683 名，鼻茸患者を対象とした試験で 5 名であった（5.3.6-1-PSUR-5.1 項）。なお，PSUR 補遺では曝露量について評価していない。

市販後の曝露量

市販後の曝露量（患者年）は，総販売量（kg）及び 1 日推奨用量（13.63 mg）に基づき算出した。PSUR の調査期間中の総販売量は 766.98 kg であり，曝露量は 154,168 患者年と推定された。疾患別では，気管支喘息患者が 76,159 患者年，慢性蕁麻疹患者が 56,888 患者年，その他の疾患が 21,121 患者年であった。国際誕生日からの総販売量は 4,843.55 kg で，曝露量は 973,588 患者年と推定された（5.3.6-1-PSUR-5.2.1 項）。

6.3.1.2 医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）に基づく評価項目

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）に基づき，以下のリスクに該当する有害事象に注目し，PSUR の調査期間中又はデータロック日までの累積期間に報告された安全性データを評価した。

- 重要な特定されたリスク：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
- 重要な潜在的リスク：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反応

PSUR の調査期間中，いずれのリスクについても新たな懸念は特定されなかったが，今後も引き続き慎重に観察を行う。

なお，J-RMP では，「ショック，アナフィラキシー」を重要な特定されたリスクとしている。そこで本項では，上記のリスクのうちアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応について，PSUR の評価結果の概要を示す。なお，PSUR 補遺ではリスク別の評価は実施していない。

アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応

「アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応」は，MedDRA version 20.1 を用いて（1）Narrow SMQ による検索（SMQ の「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（narrow）」，及び「アナフィラキシー反応（narrow）」），（2）アルゴリズム SMQ による検索（SMQ「アナフィラキシー反応（broad）」）で該当症例を抽出した。抽出した症例のうち，

Sampson のアナフィラキシー診断基準（5.3.6-1-PSUR-Table 16.3）に合致した症例を「アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応」として評価した。

PSUR の調査期間中，（1）又は（2）に該当する報告は 770 名（重篤 455 名，非重篤 315 名）に認められた。このうち Sampson のアナフィラキシー診断基準に該当する報告は 35 名に認められ，報告率は 0.2 名/1000 人・年であり，死亡に至った症例はなかった（5.3.6-1-PSUR-16.3.1.1 項）。

7 付録

Table 7-1 器官別又は症候群別有害事象の定義

器官別又は症候群別有害事象	特定に用いた MedDRA 用語
ショック，アナフィラキシー (Broad)	Anaphylactic reaction (SMQ) (broad)
ショック，アナフィラキシー (Narrow)	Anaphylactic/anaphylactoid shock conditions (SMQ) (narrow)
抗オマリズマブ抗体産生	Antibody formation to omalizumab (CMQ)
	Drug specific antibody (PT)
	Drug specific antibody present (PT)
	Human anti-human antibody test (PT)
動脈血栓塞栓イベント	Arterial Thromboembolic Events (CMQ)
	Cardiac death (PT)
	Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ) (narrow)
	Hemiparesis (PT)
	Hemiplegia (PT)
	Ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ) (narrow)
	Myocardial infarction (SMQ) (broad)
	Other ischaemic heart disease (SMQ) (broad)
	Sudden cardiac death (PT)
	Sudden death (PT)
Churg Strauss 症候群／好酸球増加症候群	Churg Strauss Syndrome / Hypereosinophilic syndrome (CMQ)
	Eosinophilic disorders (HLT)
	Vascular inflammations (HLGT)
悪性腫瘍	Malignancies (SMQ)
寄生虫感染	ADR Infection parasitic (NMQ)
	Infection parasitic (PT)
	Parasite blood test positive (PT)
	Parasite cervical specimen test positive (PT)
	Parasite stool test positive (PT)
	Parasite tissue specimen test positive (PT)
	Parasite urine test positive (PT)
	Parasitic test positive (PT)
血小板減少症	Thrombocytopenia (CMQ)
	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ) (broad)
	Immune thrombocytopenic purpura (PT)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.1.9-2（J-RMP のリスクを抜粋）

Table 7-2 有害事象の評価方法（A1303 試験，A1305 試験，A1306 試験）

項目	定義
治験薬との関連性	• 関連なし（有害事象の発現理由が明確で，治験薬との因果関係が否定できる場合） • 関連が疑われる（有害事象の発現理由が明確でなく，治験薬との因果関係が否定できない，若しくは発現理由が治験薬投与によるものと判断できる場合）
副作用	有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定できないもの（「治験薬との因果関係」で「関連が疑われる」と判定されたもの）
重症度	• 軽度：無処置で投与継続可能な程度 • 中等度：何らかの処置により投与継続可能な程度 • 重度：投与を中止あるいは中止すべき程度

F1301 試験との主な相違点のみ示した。

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

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

[Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, et al. (1995)] Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. Int Arch Allergy Immunol; 107(1-3):308-12.

[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.

[奥田稔，大久保公裕，藤田洋祐 (1997)] アレルギー性鼻炎の新しい重症度分類 - スコア化の試み - . アレルギーの領域; 4(11):97-102.

[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)

[東京都福祉保健局 (2016)] 都内でスギ花粉の飛散開始（速報）(internet) Available from: <http://www.metro.tokyo.jp/tosei/hodohappyo/press/2016/02/20q2g100.html> (Accessed 26 Sept. 2018)

[日本気象協会 (2017)] 日本気象協会 2018 年 春の花粉飛散予測（第 2 報）東北、関東甲信、四国地方は前シーズンの 1.5 倍以上！ 早めの対策を(internet) Available from: <https://www.jwa.or.jp/news/2017/12/post-000956.html> (Accessed 15 Oct. 2018)

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 7
1 生物薬剤学試験 8
2 臨床薬物動態（PK）試験 8
3 臨床薬力学（PD）試験 8
4 有効性及び安全性試験 9
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 9
4.1.1 F1301 試験（評価） 9
4.1.2 A1303 試験（参考） 49
4.1.3 A1305 試験（参考） 49
4.2 非対照試験 49
4.2.1 A1306 試験（参考） 49
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 50

表一覧

Table 4-1 投与量換算表（mg/回）（F1301 試験） 12
Table 4-2 鼻症状の重症度スコア 13
Table 4-3 眼症状の重症度スコア 13
Table 4-4 花粉症の重症度及び病型 13
Table 4-5 併用薬 14
Table 4-6 レスキュー薬 14
Table 4-7 Medication score 14
Table 4-8 日常生活の支障度スコア 15
Table 4-9 鼻局所所見 15
Table 4-10 鼻汁好酸球数 16
Table 4-11 有効性評価項目及びその定義（F1301 試験） 16
Table 4-12 被験者の内訳（F1301 試験，RAN） 23
Table 4-13 解析対象集団（F1301 試験，RAN） 23
Table 4-14 人口統計学的特性（F1301 試験，RAN） 23
Table 4-15 疾患特性（F1301 試験，RAN） 25
Table 4-16 症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（F1301 試験，FAS） 27
Table 4-17 症状ピーク期の鼻症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS） 29
Table 4-18 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） 29
Table 4-19 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） 30
Table 4-20 症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS） 30
Table 4-21 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS） 31
Table 4-22 症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬不使用日数（F1301 試験，FAS） 31
Table 4-23 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） 32
Table 4-24 症状ピーク期の眼症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS） 32
Table 4-25 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） 34
Table 4-26 症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS） 34
Table 4-27 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS） 35
Table 4-28 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬不使用日数（F1301 試験，FAS） 35

Table 4-29 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） 36
Table 4-30 症状ピーク期の鼻眼症状に関連する副次評価項目（F1301 試験, FAS） 36
Table 4-31 症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア（F1301 試験, FAS） 37
Table 4-32 症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数（F1301 試験，FAS） 38
Table 4-33 症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS（F1301 試験，FAS） 38
Table 4-34 症状ピーク期の評価来院時の鼻局所所見（F1301 試験，FAS） 39
Table 4-35 治験薬の曝露状況（F1301 試験，SAF） 40
Table 4-36 有害事象発現被験者数・発現率（F1301 試験，SAF） 41
Table 4-37 PT 別の副作用発現被験者数及び発現率（F1301 試験, SAF） 44
Table 4-38 重篤な有害事象の一覧（F1301 試験，SAF） 44
Table 4-39 投与中止に至った有害事象の一覧（F1301 試験，SAF） 45
Table 4-40 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者の割合（F1301 試験，SAF） 46
Table 4-41 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（F1301 試験，PK Set） 48

図一覧

Figure 4-1 試験デザイン（F1301 試験） 11
Figure 4-2 スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の 1 日平均値の推移（F1301 試験，FAS） 28
Figure 4-3 スギ花粉飛散期の Ocular Symptom Score の 1 日平均値の推移（F1301 試験，FAS） 33

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

用語	定義
観察期	治験薬初回投与前 1～5 週を観察期とした。
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	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。
症状ピーク期	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［Table 4-2 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	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，鼻局所所見，鼻汁好酸球数の評価には，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	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	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による東京都千代田区の観測値を用いた。

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 F1301 試験（評価）

添付資料番号：5.3.5.1-1-F1301 試験

試験の標題

推奨される既存治療でコントロール不十分な重症スギ花粉症の成人及び青少年患者を対象に，オマリズマブの有効性及び安全性を評価する，12 週間投与，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 III 相試験

治験実施医療機関

計 22 医療機関（日本）

試験期間

2017 年 12 月 15 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 10 月 20 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

オマリズマブの有効性（症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値）をプラセボと比較検証する。

副次目的

- プラセボと比較したオマリズマブの有効性（症状ピーク期の鼻症状に関連する項目，眼症状に関連する項目，鼻眼症状に関連する項目，症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア，症状ピーク期の日常生活の支障度スコア）を評価する。
- プラセボと比較したオマリズマブの安全性を評価する。
- オマリズマブの薬物動態（PK）／薬力学（PD）を評価する。

探索目的

プラセボと比較したオマリズマブの有効性（症状ピーク期のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数，スギ花粉症重症度別の日数，症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS，鼻局所所見，鼻汁好酸球数，スギ花粉本格飛散期の鼻症状，眼症状）を探索する。

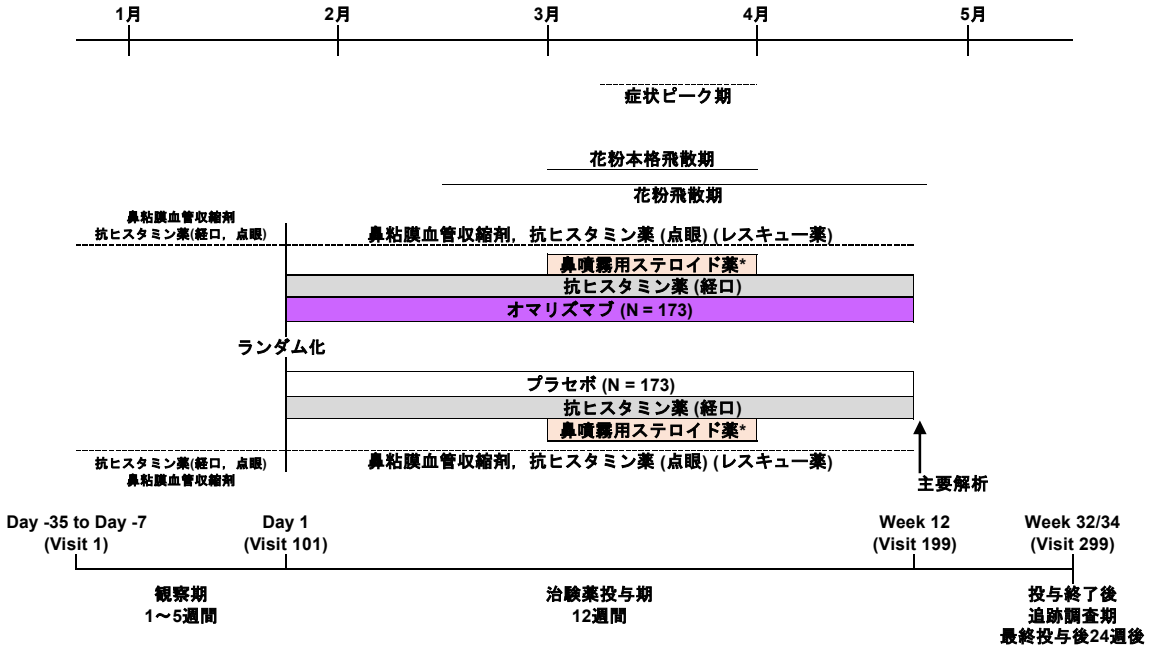
試験方法

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スギ花粉症の成人及び青少年（12～75 歳）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。本試験は観察期（1～5 週間），治験薬投与期（12 週間），投与終了後追跡調査期（最終投与から 24 週後）の 3 期で構成され，日本の関東地域で実施した。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

治験薬投与開始日（Day 1）に，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の 4 つをランダム化層別因子として（用語の定義一覧），適格被験者（目標被験者数 346 名）をオマリズマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化した。治験薬は，1 月 19 日から 2 月 10 日に投与を開始することとし，ベースラインの血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき投与量換算表（Table 4-1）を用いて決定した投与量（75～600 mg）及び投与間隔（2 週間隔投与又は 4 週間隔投与）で 12 週間皮下投与した。また，治験薬投与期にはフェキソフェナジン塩酸塩（抗ヒスタミン薬，経口）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（鼻噴霧用ステロイド薬，3 月 5 日から 4 月 1 日のみ）を，いずれも症状にかかわらず併用した。さらにレスキュー薬として，治験薬投与期は鼻症状にはトラマゾリン塩酸塩（鼻粘膜血管収縮薬），眼症状にはレボカバスチン塩酸塩（抗ヒスタミン薬，点眼）を，観察期はこれら 2 剤に加えて鼻及び眼症状にフェキソフェナジン塩酸塩を使用可能とした。

また，治験薬最終投与から 24 週後に免疫原性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を評価した。

Figure 4-1　　試験デザイン（F1301 試験）



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。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：346 名（オマリズマブ群 173 名，プラセボ群 173 名）

目標完了被験者数：310 名（オマリズマブ群 155 名，プラセボ群 155 名）

被験者数設定の根拠

第一種の過誤確率を両側 5%，Nasal Symptom Score の平均値の投与群間差を 0.87，共通の標準偏差を 2.35 と仮定した場合，検出力 90%で Nasal Symptom Score の平均値の投与群間差を検出するためには各群 155 名の被験者を必要とした。早期中止率を約 10%と仮定し，各群 173 名，計 346 名の被験者をランダム化することとした。なお，Nasal Symptom Score の平均値の投与群間差 0.87（1 鼻症状あたり 0.29）は臨床的に重要と判断される値（Higaki et al. 2013）であり，標準偏差約 2.35 は A1305 試験の重症患者を対象とした解析で得られた値である。

対象疾患及び主要な組入れ基準

直近のスギ花粉 2 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，及び抗プロスタグランジン D_2・トロンボキサン A_2 薬のうち 1 剤以上が投与され，かつ，前シーズンにコントロール不十分な重症又は最重症のスギ花粉症症状が 1 週間以上持続した 12 歳以上 75 歳未満の重症又は最重症スギ花粉症患者で，スギ花粉特異的 IgE 血清濃度スコア（CAP-RAST/FEIA，ImmunoCAP，又は MAST）が 3 点以上の患者を対象とした。コントロール

不十分な重症又は最重症の花粉症症状は，3 つの鼻症状すべて（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）が発現し，かつ，少なくとも 1 症状は Table 4-2 に基づく重症度スコアが 3 点以上であることと定義した。また，スギ花粉初観測日から治験薬投与開始日までの間に，鼻症状又は眼症状のいずれか（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，眼のかゆみ，又は涙目）の重症度スコアが 1 点以上である日が 2 日以上認められた被験者，又は鼻症状（くしゃみ，鼻汁，又は鼻閉）及び眼症状（眼のかゆみ又は涙目）の重症度スコアが 1 点以上である日が 1 日以上認められた被験者をランダム化した。ただし，アレルギー性以外の鼻炎又は有効性の評価に影響を及ぼすと考えられるその他の鼻疾患を合併している患者，アレルギー以外の理由により血清 IgE 濃度が高値である患者及び観察期開始前 1 年以内にアレルギー性鼻炎に対する手術を受けた患者は除外した。

用量及び投与方法

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。

Table 4-1　　投与量換算表（mg/回）（F1301 試験）

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

投与（観察）期間

観察期：1～5 週間

治験薬投与期：12 週間

投与終了後追跡調査期：最終投与から 24 週後

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目に関連する測定項目を以下に示す。

- **鼻症状，眼症状**：被験者は，観察期及び治験薬投与期を通して，鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）は Table 4-2，眼症状（眼のかゆみ，涙目）は Table 4-3 に従い，各症状の 1 日の重症度スコアを電子日誌に毎日 1 回記録した。

Table 4-4 に従い，スギ花粉症の重症度を決定した。

Table 4-2　　鼻症状の重症度スコア

点数（1 日）	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
鼻汁（1 日の擤鼻回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0
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	口呼吸は全くないが鼻閉あり	なし

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版より一部改変

Table 4-3　　眼症状の重症度スコア

点数（1 日）	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

（奥田 他 1997）より一部改変

Table 4-4　　花粉症の重症度及び病型

		くしゃみ又は鼻汁の重症度スコア*				
		4	3	2	1	0
鼻閉の重症度スコア	4	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症
	3	最重症	重症	重症	重症	重症
	2	最重症	重症	中等度	中等度	中等度
	1	最重症	重症	中等度	軽度	軽度
	0	最重症	重症	中等度	軽度	無症状

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版より一部改変

* より高い重症度スコアを採用する

病型：白色セルはくしゃみ及び鼻漏型，薄灰色セルは鼻閉型，濃灰色セルは充全型

- **併用薬及びレスキュー薬使用**：治験薬投与期に Table 4-5 に示す併用薬を症状の重症度によらず使用し，観察期及び治験薬投与期に Table 4-6 に示すレスキュー薬を基準に合致する場合のみ使用可能とした。被験者は 1 日に使用したフェキソフェナジン塩酸塩の錠剤数，及び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使用回数をそれぞれ電子日誌に毎日 1 回記録した。

Table 4-7 に従い，1 日に使用された各併用薬及びレスキュー薬に Medication Score を付与した。

Table 4-5　　併用薬

投与期間	薬剤	用法・用量
観察期	なし	−
治験薬投与期の全期間	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 3 月 5 日から 4 月 1 日	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（15 歳以上 75 歳未満は 50 µg，12 歳以上 15 歳未満は 25 µg），1 日 2 回

Table 4-6　　レスキュー薬

投与期間	薬剤	用法・用量
観察期	フェキソフェナジン塩酸塩	経口，1 回 60 mg，1 日最大 2 回まで。Table 4-2 に基づくくしゃみ，鼻汁，又は鼻閉の重症度スコアが 2 以上の場合に使用可能。
観察期及び治験薬投与期	トラマゾリン塩酸塩	点鼻，1 回 2〜3 滴，1 日最大 4 回まで。Table 4-2 に基づく鼻閉の重症度スコアが 2 以上の場合に使用可能（観察期はフェキソフェナジン塩酸塩の使用後も鼻閉が改善しない場合のみ使用可能）。
観察期及び治験薬投与期	レボカバスチン塩酸塩	点眼，1 回 1〜2 滴，1 日最大 4 回まで。Table 4-3 に基づく眼のかゆみ又は涙目の重症度スコアが 2 以上の場合に使用可能。

Table 4-7　　Medication score

薬剤	点数（1 日）
フルチカゾンプロピオン酸エステル（鼻噴霧用）	2
フェキソフェナジン塩酸塩（経口）	1
トラマゾリン塩酸塩（点鼻用）	1
レボカバスチン塩酸塩（点眼用）	1

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版
不使用の薬剤には 0 点を付与した。

- **日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）**：日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）は国内の標準的な QOL 評価ツールであり（鼻アレルギー診療ガイド

ライン 2016 年版），パート I 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），パート II QOL 質問 17 項目（「日常生活」，「戸外活動」，「社会生活」，「睡眠」，「身体」，「精神生活」の 6 ドメイン），及びパート III 総括的状態の 3 つで構成される（2.7.3-Figure 6-1）。評価来院の診察前に，被験者自身が JRQLQ No.1 を用いて，直近 1～2 週間でもっともひどかった鼻眼 6 症状の程度（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 0（最良スコア）～4（最悪スコア）の 5 段階で評価した。

- **日常生活の支障度**：Table 4-8 に従い，観察期及び治験薬投与期を通して，被験者は 1 日の日常生活の支障度スコアを電子日誌に毎日 1 回記録した。

Table 4-8　　日常生活の支障度スコア

点数（1 日）	4	3	2	1	0
日常生活の支障度*	全くできない	手につかないほど苦しい	3 点と 1 点の中間	あまり差し支えない	支障なし

* 仕事，勉学，家事，睡眠，外出等への支障

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版より一部改変

- **日常生活に及ぼす影響の調査（アレルギー編，WPAI-AS）**：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）は，労働又は学習生産性及び日常生活に及ぼすアレルギーの影響を評価するための質問票であり，労働（Q1~4）及び学業（Q5～8）に関するそれぞれ 4 つの質問と日常生活への影響の質問（Q9）の 9 項目で構成される（2.7.3-Figure 6-2）。評価来院の診察前に，被験者自身が WPAI-AS を用いて就業又は就学の有無（Q1 又は Q5），1 週間あたりの通常の労働又は授業時間（Q2 又は Q6），直近 1 週間の欠勤又は欠席時間（Q3 又は Q7）を回答し，直近 1 週間の仕事又は学習効率に対するアレルギー症状の影響度（Q4 又は Q8）及び日常の諸活動に対するアレルギー症状の影響度（Q9）を 0（全く影響なし）～10（完全な妨げ）の 11 段階で評価した。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，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（Table 4-11）。
- **鼻局所所見**：Table 4-9 に従い，評価来院の診察時に，治験担当医師が左右それぞれの下鼻甲介粘膜の腫脹スコア及び水様性分泌量スコアを記録した。

Table 4-9　　鼻局所所見

点数	3	2	1	0
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	3 点と 1 点の中間	中鼻甲介中央までみえる	なし
水様性分泌量	充満	3 点と 1 点の中間	付着程度	なし

鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版

- **鼻汁好酸球数**：評価来院の診察時に鼻汁を採取し，鼻汁好酸球数を測定した。Table 4-10 に従い，鼻汁好酸球数を 4 つのカテゴリーに分類した。

Table 4-10　　鼻汁好酸球数

カテゴリー	3+	2+	+	−
鼻汁好酸球数（/LPF，10 × 20）	≥ 21	10～20	1～9	なし

有効性評価項目を以下に示す。

Table 4-11　　有効性評価項目及びその定義（F1301 試験）

カテゴリー	評価項目	定義
症状ピーク期の鼻症状に関連する評価項目		
◎	症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値	Nasal Symptom Score は Table 4-2 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）。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。
○	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	Table 4-2 に基づき記録された各鼻症状スコア（範囲：0～4）の症状ピーク期の和を記録のある日数で除した値。
○	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	症状ピーク期のすべての鼻症状スコアが 0 又は 1 であった日の合計日数。
○	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	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 21 日中 18 日（症状ピーク期が 21 日超に延長された場合は，症状ピーク期日数-4 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 であった被験者と定義した。これらの被験者の割合は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に算出した。
○	症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値	Nasal Symptom Medication Score は Table 4-2 に基づき記録された 3 つの鼻症状スコア及び Table 4-7 に従い使用した鼻薬剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩）に付与した Medication Score の 1 日の合計点（範囲：0～16）。平均値は，症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	鼻症状レスキュー薬 Medication Score として，Table 4-7 に従いトラマゾリン塩酸塩を使用した日に 1 点を付与した。平均値は，症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の和を使用有無の記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬不使用日数	症状ピーク期のトラマゾリン塩酸塩を使用しなかった日の合計日数。
○	症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の総使用回数	症状ピーク期のトラマゾリン塩酸塩の合計使用回数。
○	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	症状ピーク期のすべての鼻症状スコアが 0 又は 1 で，かつトラマゾリン塩酸塩を使用しなかった日の合計日数。
症状ピーク期の眼症状に関連する評価項目		
○	症状ピーク期の Ocular Symptom Score の平均値	Ocular Symptom Score は Table 4-3 に基づき記録された 2 つの眼症状スコアの 1 日の合計点（範囲：0～8）。平均値は，症状ピーク期の Ocular Symptom Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の眼のかゆみ及び涙目の重症度スコアの平均値	Table 4-3 に基づき記録された各眼症状スコア（範囲：0～4）の症状ピーク期の和を記録のある日数で除した値。
○	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	症状ピーク期のすべての眼症状スコアが 0 又は 1 であった日の合計日数。

カテゴリー	評価項目	定義
○	症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値	Ocular Symptom Medication Score は Table 4-3 に基づき記録された 2 つの眼症状スコア及び Table 4-7 に従い使用した眼薬剤（フェキソフェナジン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩）に付与した Medication Score の 1 日の合計点（範囲：0～10）。平均値は，症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	眼症状レスキュー薬 Medication Score として，Table 4-7 に従いレボカバスチン塩酸塩を使用した日に 1 点を付与した。平均値は，症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の和を使用有無の記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の眼症状レスキュー薬不使用日数	症状ピーク期のレボカバスチン塩酸塩を使用しなかった日の合計日数。
○	症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の総使用回数	症状ピーク期のレボカバスチン塩酸塩の合計使用回数。
症状ピーク期の鼻眼症状に関連する評価項目		
○	症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Score の平均値	Nasal Ocular Symptom Score は Table 4-2 に基づき記録された 3 つの鼻症状スコア及び Table 4-3 に基づき記録された 2 つの眼症状スコアの 1 日の合計点（範囲：0～20）。平均値は，症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Medication Score の平均値	Nasal Ocular Symptom Medication Score は Table 4-2 及び Table 4-3 に基づき記録された 3 つの鼻症状スコア及び 2 つの眼症状スコア，並びに Table 4-7 に従い使用した鼻眼薬剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩）に付与した Medication Score の 1 日の合計点（範囲：0～25）。平均値は，症状ピーク期の Nasal Ocular Symptom Medication Score の和を記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の鼻眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	Table 4-7 に従い，鼻症状レスキュー薬 Medication Score としてトラマゾリン塩酸塩を使用した日に 1 点，眼症状レスキュー薬 Medication Score としてレボカバスチン塩酸塩を使用した日に 1 点を付与した。平均値は，症状ピーク期の鼻症状及び眼症状レスキュー薬 Medication Score の和を使用有無の記録のある日数で除した値。
○	症状ピーク期の鼻眼症状レスキュー薬不使用日数	症状ピーク期のトラマゾリン塩酸塩及びレボカバスチン塩酸塩を使用しなかった日の合計日数。
その他の評価項目		

○	症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア	症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 評価に基づく以下 3 パートスコア及びパート II の 6 ドメインスコア（各質問は 0～4 点）：
		• パート I スコア：鼻眼 6 症状のスコアの平均値
		• パート II スコア：QOL への影響度の質問 17 項目の平均値
		  • 日常生活スコア：質問 1～5 の平均値
		  • 戸外活動スコア：質問 6 及び 7 の平均値
		  • 社会生活スコア：質問 8～10 の平均値
		  • 睡眠スコア：質問 11 のスコア
		  • 身体スコア：質問 12 及び 13 の平均値
		  • 精神生活スコア：質問 14～17 の平均値
		• パート III スコア：総括的状態のスコア

○	症状ピーク期の日常生活の支障度スコアの平均値	Table 4-8 に基づき記録された日常生活の支障度スコア（範囲：0～4）の症状ピーク期の和を記録のある日数で除した値。
△	症状ピーク期のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数	症状ピーク期のすべての鼻症状スコア及び眼症状スコアが 0 又は 1 であった日の合計日数。
△	症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数	Table 4-4 に基づくスギ花粉症重症度別の症状ピーク期の合計日数。

カテゴリー	評価項目	定義
△	症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS	症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS 評価に基づく以下 4 ドメイン： • 労働／勉学時間損失率 (%)：1 週間あたりの通常の労働又は授業時間に占める直近 1 週間の欠勤又は欠席時間の割合（Q3／Q2 × 100 又は Q7／Q6 × 100） • 労働／勉学能率低下率 (%)：直近 1 週間の仕事又は学習効率に対するアレルギー症状の影響度（Q4／10 × 100 又は Q8／10 × 100） • 全般労働／勉学障害率 (%)：労働／勉学時間損失率に，1 週間あたりの通常の労働又は授業時間に占める直近 1 週間の勤務又は出席時間の割合と労働／勉学能率低下率の積を加えた複合的な指標（[Q3／Q2 + (1 − Q3／Q2) × Q4／10] × 100 又は [Q7／Q6 + (1 − Q7／Q6) × Q8／10] × 100） • 日常生活障害率 (%)：直近 1 週間の日常の諸活動に対するアレルギー症状の影響度（Q9／10 × 100）
△	症状ピーク期の評価来院時の鼻局所所見	症状ピーク期の評価来院時の下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの左右平均値及び水様性分泌量スコアの左右平均値。
△	症状ピーク期の評価来院時の鼻汁好酸球数	Table 4-10 に基づく症状ピーク期の評価来院時の鼻汁好酸球数。
△	スギ花粉本格飛散期の Nasal Symptom Score の平均値	スギ花粉本格飛散期の Nasal Symptom Score の和を記録のある日数で除した値。
△	スギ花粉本格飛散期の Ocular Symptom Score の平均値	スギ花粉本格飛散期の Ocular Symptom Score の和を記録のある日数で除した値。
△	スギ花粉本格飛散期の Nasal Ocular Symptom Score の平均値	スギ花粉本格飛散期の Nasal Ocular Symptom Score の和を記録のある日数で除した値。
△	スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の平均値	スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の和を記録のある日数で除した値。

評価項目カテゴリー：◎ = 主要評価項目，○ = 副次評価項目，△ = 探索的評価項目

安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図，免疫原性

PK/PD

血清中オマリズマブ濃度，血清中遊離 IgE 濃度，血清中総 IgE 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化したすべての被験者で，治験薬投与の有無は問わない。ただし，誤ってランダム化された被験者を除く。
- 最大の解析対象集団（FAS）：RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者。Intent-to-treat の原則に則り，ランダム化時に割り付けた投与群に従って被験者を解析した。
- 安全性の解析対象集団（SAF）：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投与群で解析した。

- 薬物動態の解析対象集団（PK set）：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。実際に投与された治験薬に基づく投与群で解析した。

（2）有効性

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。本解析は FAS のうち，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である被験者を対象とし，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 の平均値について，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。

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

また，主要評価項目の補足的解析では，主要評価項目に対する鼻閉レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩）の影響を考慮するため，Nasal Symptom Score を構成する各鼻症状の重症度スコアのうち，鼻閉の重症度スコア（nasal congestion score，NCS）を鼻閉レスキュー薬の使用状況に応じて調整した鼻閉の重症度スコア（Adjusted nasal congestion score，AdNCS）で置き換えて，主要評価項目の主要解析と同じ解析を実施した。

AdNCS の定義は以下とした：

- NCS が非欠測の症状ピーク期初日：NCS と同一（AdNCS (n) = NCS (n)），$n \geq 1$
- NCS が非欠測の症状ピーク期初日以降［Day (d)］：
  - 鼻閉レスキュー薬を使用しなかった被験者は NCS と同一：AdNCS (d) = NCS (d)
  - 鼻閉レスキュー薬を使用した被験者は，NCS 又は前日の AdNCS のいずれか高い値：NCS (d) 又は AdNCS (d-1)

NCS の記録のない日の AdNCS は欠測値とみなし補完しなかった。前日の NCS の記録がなく，前日の AdNCS が欠測となる場合は，前日の AdNCS を直近の非欠測 AdNCS で補完した［AdNCS (d-1) = AdNCS (d-x)］。

さらに，主要評価項目の主要解析の対象集団から除外された被験者割合が，治験実施計画書で想定した脱落率（10%）より高い場合に，主要評価項目の主要解析での欠測値の取扱いに対する感度分析を実施することとした。本解析は，FAS のうち症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 1 日以上である被験者を対象とし，Missing at Random（MAR）の仮定の下で多重補完法を用いて欠測値を補完し，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実施する計画とした。症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%未満である被験者割合が 10%未満であったことから，本解析は実施しなかった。

副次評価項目

副次評価項目の解析対象集団は，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，多重性の調整は行わなかった。

- スコアの平均値：

Table 4-11 に示した副次評価項目のうち，症状ピーク期の症状，併用薬，レスキュー薬，又は日常生活の支障度に関するスコアの平均値は，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%CI を層の重みを考慮して算出し，症状ピーク期の Ocular Symptom Score の平均値は p 値も算出した。

- 症状が軽度以下であった日数，完全にすべての鼻症状が軽度以下であった被験者割合，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

Table 4-11 に示した副次評価項目のうち，症状ピーク期の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に関する評価項目は，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%CI 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，症状ピーク期のすべての鼻症状が軽度以下であった日数及び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は，2 日ごとの日数カテゴリー別に該当被験者数とその割合を算出した。

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割合を，解析対象集団に対して算出した。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%CI 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。

- JRQLQ No.1 スコア

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解析した。本解析では，3 パート及びパート II の 6 ドメインスコア（Table 4-11）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%CI を層の重みを考慮して算出した。

探索的評価項目

症状ピーク期のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数，スギ花粉本格飛散期及びスギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の平均値，スギ花粉本格飛散期の Ocular Symptom Score の平均値，スギ花粉本格飛散期の Nasal Ocular Symptom Score の平均値は，各期間の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に記述統計量を算出した。

症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数は，主要評価項目の主要解析の対象集団での総計を算出した。また，症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数の割合（%days）として，症状ピー

ク期のスギ花粉症重症度別の日数を，症状ピーク期の日数と本解析対象被験者数（n）の積で除した値を算出した。

症状ピーク期の評価来院時の鼻局所所見は，FAS を対象に記述統計量を算出した。

症状ピーク期の評価来院時の鼻汁好酸球数は，FAS を対象に鼻汁好酸球数のカテゴリー別に被験者数及びその割合を算出した。

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解析した。本解析では，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%CI 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。

（3）安全性

安全性評価項目は SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 21.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

- 有害事象：治験薬投与期に発現又は悪化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，及び治験薬との関連別に集計し，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別の頻度分布表で示した。「治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者」を安全性の解析対象集団（SAF）とし，有害事象の発現率（%）は，SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合 × 100（%）で算出した。同一の 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。
- 臨床検査：ベースライン値は治験薬投与開始前の最終測定値とし，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を対象に算出した。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，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。また，基準範囲に基づき，低値，正常値，高値を判断し，ベースラインから最終値，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。血小板数の臨床的に注目すべき異常の基準（< 75,000/μL）及び肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準（2.7.4-Table 1-5）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。
- バイタルサイン：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。ベースライン値は治験薬投与開始前の最終測定値とし，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を対象に算出した。

（4）PK/PD

PK/PD 評価項目は PK set を対象に解析した。血清中オマリズマブ濃度は，各評価時点の実測値の記述統計量を算出した。血清中遊離 IgE 濃度，血清中総 IgE 濃度は，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。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-12 に示す。

スクリーニングされた 528 名中 337 名（63.8%）が観察期を完了した。観察期を脱落した被験者は 191 名であり，主な理由はスクリーニング不適格（173 名）が最も多かった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-1.1）。

観察期を完了した 337 名全員がランダム化された（オマリズマブ群 162 名，プラセボ群 175 名，以下同順）。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。治験実施計画書では，観察期間に鼻噴霧用ステロイド薬を使用した被験者は観察期脱落とすることとしていたが，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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.9-3）。

ランダム化された 337 名のうち，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。本試験では治験薬投与期の完了又は中止後に追跡調査期に移行することとしており，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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-2.1）。

Table 4-12 被験者の内訳（F1301 試験，RAN）

Disposition Reason	オマリズマブ群 n (%)	プラセボ群 n (%)	全被験者 n (%)
Randomized patients	162	175	337
Completed treatment epoch	158 (97.5)	172 (98.3)	330 (97.9)
Discontinued treatment epoch	4 (2.5)	3 (1.7)	7 (2.1)
Primary reason for discontinuation of treatment epoch			
Adverse event	2 (1.2)	0	2 (0.6)
Lack of efficacy	0	2 (1.1)	2 (0.6)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Technical problems	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Entered follow-up epoch	161 (99.4)	174 (99.4)	335 (99.4)
Completed follow-up epoch	160 (98.8)	174 (99.4)	334 (99.1)
Discontinued follow-up epoch	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Primary reason for discontinuation of follow-up epoch			
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験 addednum-Table 14.1-1.2a
主な中止理由は eCRF の Disposition/Premature Study Withdrawal 情報に基づき集計した。
%は RAN に基づき算出した。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-13 に示す。オマリズマブ群にランダム化された 1 名は治験薬が投与されず，FAS，SAF，PK set から除外された。

Table 4-13 解析対象集団（F1301 試験，RAN）

投与群	オマリズマブ群 n（%）	プラセボ群 n（%）	全被験者 n（%）
ランダム化集団（RAN）	162	175	337
最大の解析対象集団（FAS）	161 (99.4)	175 (100)	336 (99.7)
安全性解析対象集団（SAF）	161 (99.4)	175 (100)	336 (99.7)
薬物動態の解析対象集団（PK set）	161 (99.4)	175 (100)	336 (99.7)

Source：5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-2.1
%は RAN に基づき算出した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN での人口統計学的特性に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった（Table 4-14）。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%，65 歳以上の被験者割合は 5.9%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。

Table 4-14 人口統計学的特性（F1301 試験，RAN）

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
Age group - n (%)			
< 15 years	4 (2.5)	6 (3.4)	10 (3.0)
15-64 years	149 (92.0)	158 (90.3)	307 (91.1)

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
≥ 65 years	9 (5.6)	11 (6.3)	20 (5.9)
Age (years)			
n	162	175	337
Mean (SD)	42.3 (14.31)	41.0 (15.43)	41.6 (14.89)
Median	44.0	42.0	43.0
Minimum - Maximum	12 - 70	12 - 74	12 - 74
Sex - n (%)			
Male	63 (38.9)	78 (44.6)	141 (41.8)
Female	99 (61.1)	97 (55.4)	196 (58.2)
Race - n (%)			
Asian	162 (100)	175 (100)	337 (100)
Ethnicity - n (%)			
Japanese	162 (100)	175 (100)	337 (100)
Height (cm)			
n	162	175	337
Mean (SD)	162.3 (8.18)	163.4 (8.75)	162.9 (8.49)
Median	161.0	163.0	163.0
Minimum - Maximum	144 - 189	139 - 185	139 - 189
Weight (kg)			
n	162	175	337
Mean (SD)	60.21 (12.925)	61.12 (13.181)	60.68 (13.047)
Median	58.30	59.10	59.00
Minimum - Maximum	35.1 - 102.0	32.6 - 118.1	32.6 - 118.1
BMI (kg/m^2)			
n	162	175	337
Mean (SD)	22.69 (3.558)	22.79 (4.123)	22.74 (3.857)
Median	22.20	22.21	22.21
Minimum - Maximum	15.8 - 34.7	16.1 - 46.1	15.8 - 46.1

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.1-3.1
BMI = body mass index
体重及び身長はスクリーニング時の値を表示した。

疾患特性

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（Table 4-15）。

RAN でのスギ花粉症の罹患期間の中央値は 14.6 年であった。スギ花粉症に関連する合併症は，アレルギー性結膜炎（72.4%）が最も多く，次いでヒノキ花粉症（47.8%），通年性アレルギー性鼻炎（34.7%），スギ花粉症・ヒノキ花粉症以外の季節性アレルギー性鼻炎（20.5%）の順であった。

前シーズン（2017 年）の重症度は，組入れ基準に従い，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った。前シーズンの病型はくしゃみ及び鼻漏型（68.5%）が最も多く，次いで充全型（24.9%），鼻閉型（6.5%）の順であった。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，前シーズンはプラセボ群の 1 名（組入れ基準の逸脱）を除く全被験者，前々シーズンは全被験者で使用されていた。

鼻噴霧用ステロイド薬以外のスギ花粉症治療薬 3 剤のうち，いずれのスギ花粉シーズンも第二世代抗ヒスタミン薬が最も多く使用されていた（前シーズン 98.8%，前々シーズン 99.1%）。

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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.2-1.1），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，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 点以上であった。

Table 4-15　　疾患特性（F1301 試験，RAN）

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
Japanese cedar pollinosis related medical history (ongoing at screening visit) - n (%)			
Japanese cypress pollinosis	84 (51.9)	77 (44.0)	161 (47.8)
Seasonal allergic rhinitis caused by other than Japanese cedar/cypress	38 (23.5)	31 (17.7)	69 (20.5)
Perennial allergic rhinitis	56 (34.6)	61 (34.9)	117 (34.7)
Chronic rhinosinusitis	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Allergic conjunctivitis	119 (73.5)	125 (71.4)	244 (72.4)
Asthma	6 (3.7)	6 (3.4)	12 (3.6)
Atopic dermatitis	2 (1.2)	4 (2.3)	6 (1.8)
Urticaria	5 (3.1)	2 (1.1)	7 (2.1)
Food allergy	6 (3.7)	5 (2.9)	11 (3.3)
Duration of Japanese cedar pollinosis (years)			
n	162	175	337
Mean (SD)	18.2 (11.11)	15.4 (10.88)	16.8 (11.06)
Median	15.8	13.0	14.6
Minimum - Maximum	2 - 47	2 - 48	2 - 48
Nasal symptom score in the previous season (2017)			
n	162	175	337
Mean (SD)	8.9 (1.74)	8.9 (1.74)	8.9 (1.74)
Median	9.0	9.0	9.0
Minimum - Maximum	5 - 12	5 - 12	5 - 12
Ocular symptom score in the previous season (2017)			
n	162	175	337
Mean (SD)	5.0 (1.60)	4.8 (1.51)	4.9 (1.55)
Median	5.0	5.0	5.0
Minimum - Maximum	1 - 8	0 - 8	0 - 8
Severity of nasal symptom in the previous season (2017) - n (%)			
Most Severe	91 (56.2)	102 (58.3)	193 (57.3)
Severe	71 (43.8)	72 (41.1)	143 (42.4)
Moderate	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Type of disease in the previous season (2017) - n (%)			
Sneezing and rhinorrhea type	112 (69.1)	119 (68.0)	231 (68.5)
Nasal blockage type	9 (5.6)	13 (7.4)	22 (6.5)
Combined type	41 (25.3)	43 (24.6)	84 (24.9)
Medication use for Japanese cedar pollinosis in the past 2 seasons - n (%)			
In 2017			
Nasal corticosteroid	162 (100)	174 (99.4)	336 (99.7)
Anti-histamine (second generation)	160 (98.8)	173 (98.9)	333 (98.8)
Leukotriene receptor antagonists	32 (19.8)	47 (26.9)	79 (23.4)

Characteristic	オマリズマブ群 N = 162	プラセボ群 N = 175	全被験者 N = 337
Prostaglandin D2/thromboxane A2 receptor antagonist	0	1 (0.6)	1 (0.3)
In 2016			
Nasal corticosteroid	162 (100)	175 (100)	337 (100)
Anti-histamine (second generation)	161 (99.4)	173 (98.9)	334 (99.1)
Leukotriene receptor antagonists	34 (21.0)	48 (27.4)	82 (24.3)
Prostaglandin D2/thromboxane A2 receptor antagonist	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Having cedar pollinosis symptom at the initial drug administration - n (%)	160 (98.8)	174 (99.4)	334 (99.1)
Rescue medication use during 7 days prior to the Randomization - n (%)	65 (40.1)	77 (44.0)	142 (42.1)
JRQLQ No. 1 at baseline			
Nasal and eye symptoms (JRQLQ I)			
n	162	175	337
Mean (SD)	1.09 (0.627)	1.13 (0.636)	1.11 (0.631)
Median	1.00	1.00	1.00
Minimum - Maximum	0.0 - 2.8	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
QOL-related questionnaire (JRQLQ II) mean score			
n	162	175	337
Mean (SD)	0.56 (0.602)	0.59 (0.683)	0.58 (0.645)
Median	0.32	0.29	0.29
Minimum - Maximum	0.0 - 2.4	0.0 - 3.3	0.0 - 3.3
Overall symptoms, conditions and feelings (JRQLQ III)			
n	162	175	337
Mean (SD)	1.5 (0.81)	1.5 (0.77)	1.5 (0.79)
Median	1.0	1.0	1.0
Minimum - Maximum	0 - 4	0 - 4	0 - 4
Serum total IgE at baseline (IU/mL)			
n	162	175	337
Mean (SD)	219.9 (223.48)	227.6 (238.85)	223.9 (231.28)
Median	130.0	130.0	130.0
Minimum - Maximum	30 - 1200	30 - 1500	30 - 1500
Cedar pollen-specific IgE at baseline (UA/mL)			
n	158	169	327
Mean (SD)	20.598 (18.1055)	21.959 (20.3663)	21.302 (19.2896)
Median	13.150	14.800	14.400
Minimum - Maximum	3.66 - 91.80	3.51 - 99.00	3.51 - 99.00
Above higher limit of quantitation	4	6	10
Score of cedar pollen-specific IgE - n (%)			
6 (≥ 100.00 UA/mL)	4 (2.5)	6 (3.4)	10 (3.0)
5 (≥ 50.00，< 100.00 UA/mL)	13 (8.0)	17 (9.7)	30 (8.9)
4 (≥ 17.50，< 50.00 UA/mL)	53 (32.7)	50 (28.6)	103 (30.6)
3 (≥ 3.50，< 17.50 UA/mL)	92 (56.8)	102 (58.3)	194 (57.6)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 11-3
スギ花粉症の罹患期間は，最初に診断された日からランダム化された日までの期間として算出した。

Having cedar pollinosis symptom at the initial drug administration は，投与開始日を含む投与開始前 3 日間のうち 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 点以上である場合とした。

ベースラインの血清スギ花粉特異的 IgE 濃度が Higher limit of quantitation を超えていた被験者は，要約統計量の算出対象から除外した。

有効性の結果

（1）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）と決定した（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 名であり，主要評価項目の主要解析の対象から除外された被験者割合は治験実施計画書で想定した脱落率（10%）より低かった。

症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 3.66，プラセボ群が 4.69 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群－プラセボ群，95%CI）は−1.03（−1.44，−0.62）であり，投与群間に有意な差が認められたことから（$p < 0.001$）（Table 4-16），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，この投与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）。

Table 4-16　症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（F1301 試験，FAS）

				Difference			
Treatment	n	LS mean	SE	LS mean	SE	95%CI	p-value
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				

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

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

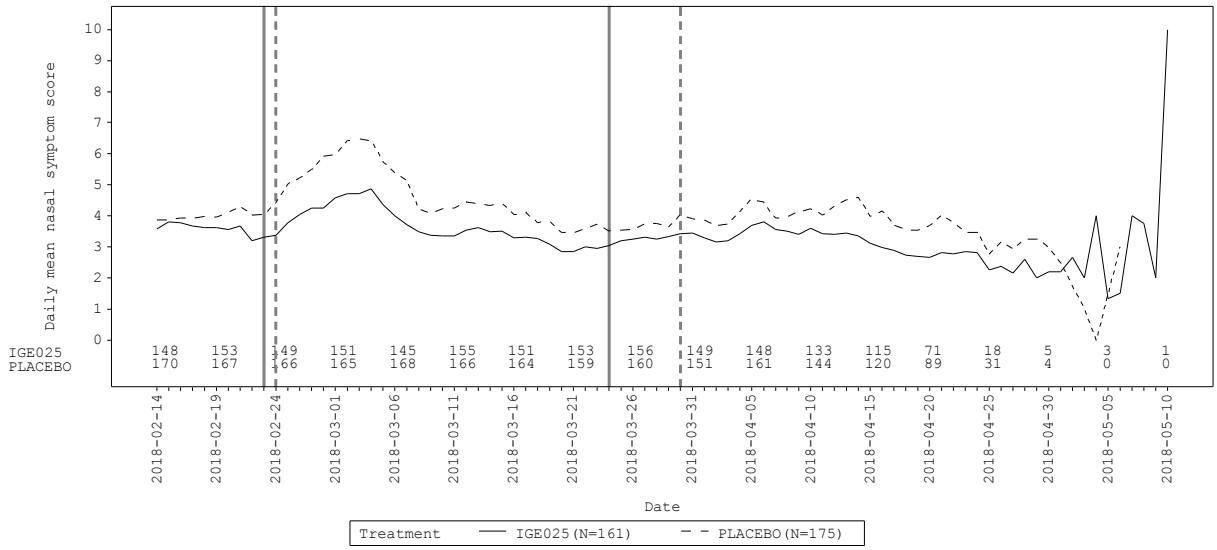
本解析は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に実施した。

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

主要評価項目に対する鼻閉レスキュー薬の影響を考慮するため，鼻閉レスキュー薬の使用状況に応じて調整した鼻閉の重症度スコアを用いた補足的解析を実施した。その結果，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 3.73，プラセボ群が 4.80 であった。投与群間差（オマリズマブ群－プラセボ群，95%CI）は−1.08（−1.51，−0.65）であり，投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.001$）（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-1.6）。

スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の 1 日平均値の推移を Figure 4-2 に示す。オマリズマブ群の 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より一貫して低かった。

Figure 4-2　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）副次評価項目

1）症状ピーク期の鼻症状に関連する副次評価項目

- **症状ピーク期の鼻症状スコアの平均値**

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 4-17）。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 4-17　　症状ピーク期の鼻症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS）

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

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

- **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**

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，オマリズマブ群が 15.0 日，プラセボ群が 10.0 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 3.0（1.0，5.0）日であった（p = 0.005，van Elteren 法）（Table 4-18）。また，オマリズマブ群の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 4-18　　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。

- **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**

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，オマリズマブ群が 8.2%（13/158 名），プラセボ群が 2.3%（4/174 名）であり，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%CI：1.21，9.75）であった（Table 4-19）。

Table 4-19　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。

- **症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値**

症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 6.19，プラセボ群が 7.29 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 – プラセボ群，95%CI）は−1.10（−1.55，−0.64）であった（Table 4-20）。

Table 4-20　症状ピーク期の Nasal Symptom Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
Nasal Symptom Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	6.19 (0.166)	7.29 (0.158)	−1.10 (0.229)
	95%CI	−	−	−1.55, −0.64

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.3

LSM = 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。

Nasal Symptom Medication Score は，Nasal Symptom Score と鼻症状の併用薬及びレスキュー薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩）の Medication Score の合計点

- **症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値**

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）Medication Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 0.20，プラセボ群が 0.28 であり，プラセボ群に比べてオマリズ

マブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群－プラセボ群，95%CI）は−0.08（−0.14，−0.01）であった（Table 4-21）。

Table 4-21　症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
鼻症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	0.20 (0.024)	0.28 (0.023)	−0.08 (0.033)
	95%CI	−	−	−0.14, −0.01

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.7
LSM = 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。

- **症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬不使用日数**

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，オマリズマブ群が 27.0 日，プラセボ群が 23.5 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 1.5（0.0，3.5）日であった（p = 0.011，van Elteren 法）（Table 4-22）。

Table 4-22　症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬不使用日数（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
鼻症状レスキュー薬不使用日数	n	158	174	
	Median (SE)	27.0 (−)	23.5 (−)	1.5 (0.89) #
	95%CI	−	−	0.0, 3.5
	p-value			0.011

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
# = Hodges-Lehmann 推定値
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。

- **症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の総使用回数**

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，オマリズマブ群が 1.0 回，プラセボ群が 6.0 回であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95% CI）は−2.0（−4.5，0.0）回であった（p = 0.006，van Elteren 法）（Table 4-23）。

Table 4-23　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）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
鼻症状レスキュー薬の総使用回数	n	158	174	
	Median (SE)	1.0 (−)	6.0 (−)	−2.0 (1.15) #
	95%CI	−	−	−4.5, 0.0
	p-value			0.006

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
# = Hodges-Lehmann 推定値
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。

- **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**

症状ピーク期（30 日間）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の中央値は，オマリズマブ群が 15.0 日，プラセボ群が 9.5 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 3.0（0.5，5.0）日であった（p = 0.010，van Elteren 法）（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.3.4）。

2）症状ピーク期の眼症状に関連する副次評価項目

- **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（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 2.45，プラセボ群が 3.32 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−0.87（−1.18，−0.55）であった（p < 0.001）。同様に，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（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（Table 4-24）。

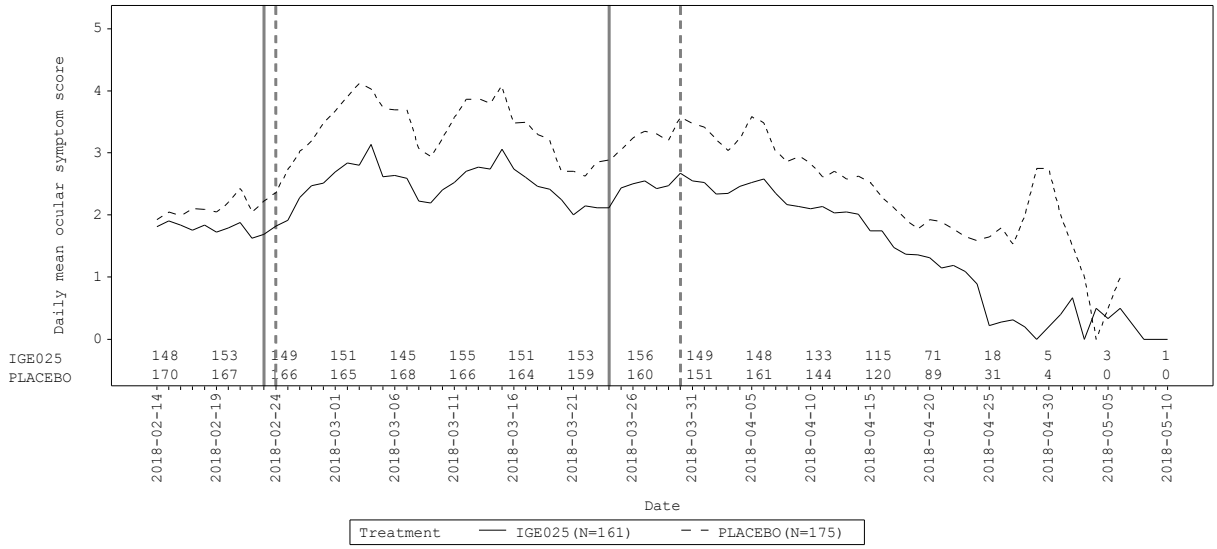
Table 4-24　症状ピーク期の眼症状スコアの平均値（F1301 試験，FAS）

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

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.1，Table 14.2-2.1.5
LSM = 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 日平均値の推移を Figure 4-3 に示す。オマリズマブ群の 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より一貫して低かった。

Figure 4-3　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。

- **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**

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，オマリズマブ群が 12.0 日，プラセボ群が 6.0 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 4.0（2.0，6.5）日であった（$p < 0.001$，van Elteren 法）（Table 4-25）。また，オマリズマブ群の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 4-25　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。

- **症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値**

症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値の（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 3.91，プラセボ群が 4.86 であり，投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は −0.95（−1.32，−0.58）であった（Table 4-26）。

Table 4-26　症状ピーク期の Ocular Symptom Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
Ocular Symptom Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	3.91 (0.137)	4.86 (0.130)	−0.95 (0.189)
	95%CI	−	−	−1.32, −0.58

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.3

LSM = 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 Medication Score は，Ocular Symptom Score と眼症状の併用薬及びレスキュー薬（フェキソフェナジン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩）の Medication Score の合計点

- **症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値**

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）Medication Score の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ群が 0.46，プラセボ群が 0.54 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−0.08（−0.16，0.00）であった（Table 4-27）。

Table 4-27 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	0.46 (0.029)	0.54 (0.027)	−0.08 (0.040)
	95%CI	−	−	−0.16, 0.00

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.7

LSM = 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。

- **症状ピーク期の眼症状レスキュー薬不使用日数**

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，オマリズマブ群が 16.0 日，プラセボ群が 11.0 日であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は 2.0（0.0, 4.8）日であった（p = 0.074，van Elteren 法）（Table 4-28）。

Table 4-28 症状ピーク期の眼症状レスキュー薬不使用日数（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
眼症状レスキュー薬不使用日数	n	158	174	
	Median (SE)	16.0 (−)	11.0 (−)	2.0 (1.21) #
	95%CI	−	−	0.0, 4.8
	p-value			0.074

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

= Hodges-Lehmann 推定値

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。

- **症状ピーク期の眼症状レスキュー薬の総使用回数**

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，オマリズマブ群が 18.5 回，プラセボ群が 28.5 回であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった。層別 Hodges-Lehmann 法で推定した中央値の投与群間差（95%CI）は−7.0（−12.0, −1.0）回であった（p = 0.012，van Elteren 法）（Table 4-29）。

Table 4-29　　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）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
眼症状レスキュー薬の総使用回数	n	158	174	
	Median (SE)	18.5 (−)	28.5 (−)	−7.0 (2.81) #
	95%CI	−	−	−12.0, −1.0
	p-value			0.012

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

= Hodges-Lehmann 推定値

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。

3）症状ピーク期の鼻眼症状に関連する副次評価項目

症状ピーク期の鼻眼症状に関連する副次評価項目の解析結果を Table 4-30 に示す。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。

Table 4-30　　症状ピーク期の鼻眼症状に関連する副次評価項目（F1301 試験，FAS）

Variables		オマリズマブ群 (N = 161)	プラセボ群 (N = 175)	投与群間差
Nasal Ocular Symptom Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	6.11 (0.240)	8.01 (0.228)	−1.89 (0.331)
	95%CI	−	−	−2.55, −1.24
Nasal Ocular Symptom Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	9.10 (0.271)	11.15 (0.259)	−2.05 (0.375)
	95%CI	−	−	−2.78, −1.31
鼻眼症状レスキュー薬 Medication Score の平均値	n	158	174	
	LSM (SE)	0.66 (0.045)	0.82 (0.043)	−0.16 (0.063)
	95%CI	−	−	−0.28, −0.04
鼻眼症状レスキュー薬不使用日数	n	158	174	
	Median (SE)	12.5 (−)	9.0 (−)	1.8 (1.02) #
	95%CI	−	−	0.0, 4.0
	p-value			0.098

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.2，Table 14.2-2.1.3，Table 14.2-2.1.7，Table 14.2-2.3.3

LSM = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

= Hodges-Lehmann 推定値

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 Ocular Symptom Medication Score は，Nasal Symptom Score，Ocular Symptom Score，並びに鼻症状・眼症状の併用薬及びレスキュー薬（フルチカゾンプロピオン酸エステル，フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩，レボカバスチン塩酸塩）の Medication Score の合計点。

鼻眼症状レスキュー薬 Medication Score は，鼻症状・眼症状レスキュー薬（トラマゾリン塩酸塩及びレボカバスチン塩酸塩）の Medication Score の合計点。

4）症状ピーク期の評価来院時の JRQLQ No.1 スコア

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（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 4-31）。

Table 4-31　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)	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			
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

5）症状ピーク期の日常生活の支障度スコア

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，オマリズマブ群が 1.09，プラセボ群が 1.43 であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。投与群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群，95%CI）は−0.34（−0.48，−0.20）であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-2.1.6）。

（3）探索的評価項目

1）症状ピーク期のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数

症状ピーク期（30 日間）のすべての鼻眼症状が軽度以下であった日数の中央値（最小値，最大値）は，オマリズマブ群が 6.0（0，30），プラセボ群が 2.0（0，27）であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多かった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-4.9）。

2）症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数

症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の合計日数のうち，最重症又は重症の合計日数はプラセボ群（最重症：644 日，12.3%days，重症：906 日，17.4%days）に比べてオマリズマブ群（最重症：112 日，2.4%days，重症：497 日，10.5%days）で少なかった（Table 4-32）。

Table 4-32　　症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数（F1301 試験，FAS）

			スギ花粉症重症度別の日数の割合 (%days)					
Treatment	n	合計日数	最重症	重症	中等症	軽度	症状なし	Missing
オマリズマブ群(N = 161)	158	4740	112 (2.4)	497 (10.5)	1673 (35.3)	2084 (44.0)	156 (3.3)	218 (4.6)
プラセボ群 (N = 175)	174	5220	644 (12.3)	906 (17.4)	1473 (28.2)	1712 (32.8)	193 (3.7)	292 (5.6)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-4.10

症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数は，症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が 50%以上である FAS の被験者を対象に総計を算出した。

症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数の割合（%days）として，症状ピーク期のスギ花粉症重症度別の日数を，症状ピーク期の日数と本解析対象被験者数（n）の積で除した値を算出した。

3）症状ピーク期の評価来院時の WPAI-AS

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最小二乗平均の群間差はいずれも約 14%であった（Table 4-33）。

Table 4-33　　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			

Domain					Difference		
Item	Treatment	n	LS mean	SE	LS mean	SE	95%CI
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，勉学時間損失率の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）症状ピーク期の評価来院時の鼻局所所見

下鼻甲介粘膜の腫脹及び水様性分泌量のスコアの平均値［算術平均（標準偏差）］は，いずれもプラセボ群［それぞれ 1.28（0.898），0.85（0.747）］に比べてオマリズマブ群［それぞれ 1.07（0.769），0.64（0.600）］で低かった（Table 4-34）。

Table 4-34　症状ピーク期の評価来院時の鼻局所所見（F1301 試験，FAS）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
下鼻甲介粘膜の腫脹	オマリズマブ群 (N = 161)	160	1.07	0.769	0.0	0.50	1.00	1.50	3.0
	プラセボ群 (N = 175)	175	1.28	0.898	0.0	0.50	1.00	2.00	3.0
水様性分泌量	オマリズマブ群 (N = 161)	160	0.64	0.600	0.0	0.00	1.00	1.00	2.0
	プラセボ群 (N = 175)	175	0.85	0.747	0.0	0.00	1.00	1.00	3.0

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-4.3
症状ピーク期の評価来院時の下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの左右平均値及び水様性分泌量スコアの左右平均値。鼻局所所見は，左右両方のスコアが欠測の場合は左右平均値も欠測として取り扱い，左右のスコアのいずれかが欠測の場合は非欠測値を左右平均値として取り扱った。

5）症状ピーク期の評価来院時の鼻汁好酸球数

最も多かったカテゴリーは，いずれの投与群でも「-（なし）」であった（オマリズマブ群 81.4%，プラセボ群 76.6%）（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-4.4）。

6）スギ花粉本格飛散期の Nasal Symptom Score の平均値

スギ花粉本格飛散期の Nasal Symptom Score の平均値［算術平均（標準偏差）］は，オマリズマブ群が 3.60（1.556），プラセボ群が 4.56（2.179）であり，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 14.2-4.5）。

7）スギ花粉本格飛散期の Ocular Symptom Score の平均値

スギ花粉本格飛散期の Ocular Symptom Score の平均値［算術平均（標準偏差）］は，オマリズマブ群が 2.49（1.336），プラセボ群が 3.34（1.585）であり，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 14.2-4.7）。

8）スギ花粉本格飛散期の Nasal Ocular Symptom Score の平均値

スギ花粉本格飛散期の Nasal ocular Symptom Score の平均値［算術平均（標準偏差）］は，オマリズマブ群が 6.09（2.587），プラセボ群が 7.90（3.381）であり，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 14.2-4.8）。

9）スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の平均値

スギ花粉飛散期の Nasal Symptom Score の平均値［算術平均（標準偏差）］は，オマリズマブ群が 3.52（1.484），プラセボ群が 4.28（1.923）であり，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）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

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（Table 4-35）。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）。

Table 4-35　治験薬の曝露状況（F1301 試験，SAF）

	オマリズマブ群 2 週間隔投与 n (%)	プラセボ群 2 週間隔投与 n (%)	オマリズマブ群 4 週間隔投与 n (%)	プラセボ群 4 週間隔投与 n (%)
Any exposure – n (%)	15 (100)	20 (100)	146 (100)	155 (100)
Total number of dose (Times) – n (%)				
1	0	0	2 (1.4)	0
2	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
3	0	0	143 (97.9)	153 (98.7)
4	0	0	-	-
5	0	0	-	-
6	15 (100)	20 (100)	-	-

	オマリズマブ群 2 週間隔投与 n (%)	プラセボ群 2 週間隔投与 n (%)	オマリズマブ群 4 週間隔投与 n (%)	プラセボ群 4 週間隔投与 n (%)
Total number of dose (Times)				
n	15	20	146	155
Mean (SD)	6.0 (0.00)	6.0 (0.00)	3.0 (0.25)	3.0 (0.11)
Median	6.0	6.0	3.0	3.0
Minimum - Maximum	6 - 6	6 - 6	1 - 3	2 - 3
Total Exposure (mg)				
n	15	20	146	155
Mean (SD)	2700.0 (380.32)	0.0 (0.00)	825.0 (426.82)	0.0 (0.00)
Median	2700.0	0.0	900.0	0.0
Minimum - Maximum	2250 - 3600	0 - 0	150 - 1800	0 - 0
Duration of Exposure (Weeks) – n (%)				
0 <, ≤ 4	0	0	2 (1.4)	0
4 <, ≤ 8	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)
8 <, ≤ 12	5 (33.3)	9 (45.0)	73 (50.0)	89 (57.4)
12 <	10 (66.7)	11 (55.0)	70 (47.9)	65 (41.9)
Duration of Exposure (Days)				
n	15	20	146	155
Mean (SD)	83.6 (2.90)	83.3 (5.88)	81.7 (8.92)	81.5 (6.32)
Median	85.0	85.0	84.0	82.0
Minimum - Maximum	78 - 86	70 - 92	18 - 92	40 - 92

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-1.2
投与期間（日）：治験薬投与期間の最終日 − 初回投与日 + 1

（2）有害事象

1）有害事象

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）と同程度であり，各 SOC の発現率も投与群間で大きな違いは認められなかった。最も発現率が高かった SOC はいずれの群でも感染症および寄生虫症（オマリズマブ群 18.6%，プラセボ群 17.1%）であった。

発現率が 2%以上であった PT はいずれの群でも上咽頭炎（オマリズマブ群 9.3%，プラセボ群 4.6%，以下同順），咽頭炎（4.3%，2.9%），インフルエンザ（2.5%，4.6%）であった（Table 4-36）。

Table 4-36　有害事象発現被験者数・発現率（F1301 試験，SAF）

SOC PT	オマリズマブ群 N = 161 n	(%)	プラセボ群 N = 175 n	(%)
合計	44	(27.3)	48	(27.4)
耳および迷路障害	1	(0.6)	0	
耳そう痒症	1	(0.6)	0	

SOC PT	オマリズマブ群 N = 161 n	(%)	プラセボ群 N = 175 n	(%)
眼障害	0		1	(0.6)
眼瞼そう痒症	0		1	(0.6)
胃腸障害	1	(0.6)	5	(2.9)
小腸炎	1	(0.6)	0	
齲歯	0		1	(0.6)
歯嚢胞	0		1	(0.6)
軟便	0		1	(0.6)
胃炎	0		1	(0.6)
口内炎	0		2	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.6)	3	(1.7)
倦怠感	1	(0.6)	0	
注射部位疼痛	0		1	(0.6)
注射部位そう痒感	0		1	(0.6)
注射部位腫脹	0		1	(0.6)
発熱	0		1	(0.6)
肝胆道系障害	0		1	(0.6)
胆石症	0		1	(0.6)
免疫系障害	0		1	(0.6)
季節性アレルギー	0		1	(0.6)
感染症および寄生虫症	30	(18.6)	30	(17.1)
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)
急性副鼻腔炎	2	(1.2)	3	(1.7)
気管支炎	2	(1.2)	0	
膀胱炎	1	(0.6)	0	
胃腸炎	1	(0.6)	1	(0.6)
喉頭炎	1	(0.6)	0	
中耳炎	1	(0.6)	0	
鼻炎	1	(0.6)	1	(0.6)
ヘルペスウイルス感染	0		1	(0.6)
上気道感染	0		2	(1.1)
クラミジア性膣炎	0		1	(0.6)
傷害，中毒および処置合併症	2	(1.2)	1	(0.6)
挫傷	1	(0.6)	0	
靭帯捻挫	1	(0.6)	0	
処置による疼痛	0		1	(0.6)
臨床検査	3	(1.9)	0	
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	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.2)	0	

SOC PT	オマリズマブ群 N = 161 n	(%)	プラセボ群 N = 175 n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.2)	2	(1.1)
関節痛	1	(0.6)	0	
変形性脊椎症	1	(0.6)	0	
関節炎	0		1	(0.6)
滑液嚢腫	0		1	(0.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.6)	0	
精巣新生物	1	(0.6)	0	
神経系障害	2	(1.2)	4	(2.3)
頭痛	2	(1.2)	3	(1.7)
肋間神経痛	0		1	(0.6)
腎および尿路障害	1	(0.6)	0	
無菌性膿尿	1	(0.6)	0	
生殖系および乳房障害	0		1	(0.6)
月経困難症	0		1	(0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(1.9)	6	(3.4)
咳嗽	1	(0.6)	1	(0.6)
鼻出血	1	(0.6)	0	
鼻そう痒症	1	(0.6)	0	
アレルギー性気管支炎	0		1	(0.6)
アレルギー性喉頭炎	0		2	(1.1)
口腔咽頭痛	0		1	(0.6)
上気道の炎症	0		1	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.6)	3	(1.7)
皮膚炎	1	(0.6)	0	
接触皮膚炎	0		1	(0.6)
皮膚乾燥	0		1	(0.6)
湿疹	0		1	(0.6)
血管障害	1	(0.6)	1	(0.6)
高血圧	1	(0.6)	0	
内出血	0		1	(0.6)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.1

PT はオマリズマブ群で発現率が高い順に表示

2）副作用

副作用発現率はオマリズマブ群で 1.2%（2/161 名），プラセボ群で 1.7%（3/175 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった。

オマリズマブ群の 2 名に報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を除き，複数の被験者で発現した副作用はなかった（Table 4-37）。

Table 4-37 PT 別の副作用発現被験者数及び発現率（F1301 試験, SAF）

PT	オマリズマブ群 N = 161 n (%)	プラセボ群 N = 175 n (%)
合計	2 (1.2)	3 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0
注射部位疼痛	0	1 (0.6)
注射部位そう痒感	0	1 (0.6)
注射部位腫脹	0	1 (0.6)
口内炎	0	1 (0.6)

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.3

PT はオマリズマブ群で発現率が高い順に表示

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象はいずれの群でもほとんど軽度であり，重度の有害事象は報告されなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.2）。オマリズマブ群で発現したすべての副作用は軽度であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及びその他の重篤な有害事象

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）。

2）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を Table 4-38 に示す。また，重篤な有害事象の詳細は，5 項に示した。

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。プラセボ群では重篤な有害事象は報告されなかった。

Table 4-38 重篤な有害事象の一覧（F1301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別	投与レジメン	PT	発現日(Day)/回復日(Day)	重症度	治験薬との関連	治験薬	処置	転帰	直近の投与日(Day)
1011003	36/M	600 mg/4 週間隔	精巣新生物	34/42	Mod	No	4	10	2	27

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.2-2，Listing16.2.5-1.1

Day：治験薬投与開始日からの日数

重症度：Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 重度

治験薬：3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当せず

処置：1 = 治療なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり

転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 = 回復したが後遺症あり

（4）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-39 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は，オマリズマブ群で 1.2%（2/161 名）であり，プラセボ群では報告されなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-1.5）。オマリズマブ群では，2 名の被験者が有害事象のため治験薬の投与を中止した。1 名の被験者は，重篤な有害事象として精巣新生物を発現した被験者であり，本被験者の詳細は 5 項に示す。他の 1 名の被験者は，Day 4 に急性副鼻炎及び中耳炎を発現し，Day 11 より薬物治療を受けた。最終評価時点（Day 18）で，急性副鼻腔炎は軽快しており，中耳炎は持続していた。両事象とも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

Table 4-39　　投与中止に至った有害事象の一覧（F1301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別	投与レジメン	PT	発現日(Day)/回復日(Day)	重症度	治験薬との関連	治験薬	処置	転帰	直近の投与日(Day)
1014008	45/F	300 mg/	急性副鼻腔炎	4/-	Mild	No	4	10	3	1
		4 週間隔	中耳炎	4/-	Mild	No	4	10	1	1
1011003	36/M	600 mg/	精巣新生物	34/42	Mod	No	4	10	2	27
		4 週間隔								

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.2-3，Listing16.2.5-1.1
Day：治験薬投与開始日からの日数
重症度：Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 重度
治験薬： 3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当せず
処置：1 = 治療なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 未回復，2 = 回復，3 = 軽快，4 =回復したが後遺症あり

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの血液学的検査項目（2.7.4-Table 1-4）も，その平均値はベースライン時に両群で同程度であり，いずれの群でも治験薬投与期を通して大きな変動はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.1）。治験薬投与期を通して，ほとんどの被験者でいずれの血液学的検査項目も基準範囲内であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.2, Table 14.3-2.3）。

血小板数の平均値は，いずれの群も治験薬投与期を通して基準範囲内であり，治験薬投与期に新たに臨床的に注目すべき異常の基準（< 75,000/μL）に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.1, Listing 14.3.4-1）。

2）血液生化学的検査

いずれの血液生化学的検査項目（2.7.4-Table 1-4）も，その平均値はベースライン時に両群で同程度であり，いずれの群でも治験薬投与期を通して大きな変動はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.4）。治験薬投与期を通して，ほとんどの被験者でいずれの血液生化学的検査項目も基準範囲内であった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.5, Table 14.3-2.6）。

- 肝臓に関する有害事象

オマリズマブ群の 1 名の被験者が肝臓に関する有害事象の基準（2.7.4-1.1.2.1.2 項）に該当した（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3.1-4.1）。本被験者はアルコール性肝疾患を合併しており，ベースライン時の AST（66 U/L）及び ALT（55 U/L）は，基準値上限（AST 40 U/L，ALT 45 U/L）より高かった。Day 50 に AST が基準値上限の 5 倍を超え（AST 240 U/L，ALT 127 U/L），肝臓に関する有害事象の基準（2.7.4-1.1.2.1.2 項）に該当し，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，無処置で Day 57 に消失し（AST 44 U/L，ALT 76 U/L），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 14.3.2-5，Listing 14.3.2-7，Listing 16.2.7-1.1）。

なお，上記の他プラセボ群の 1 名で，治験薬投与期に肝臓に関する有害事象の基準に該当したが，ベースライン時点でも基準に合致していた（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.2-5）。

- 肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常

ベースライン以降に肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準（2.7.4-Table 1-5）に該当した被験者の割合を Table 4-40 に示す。本基準に該当した被験者の割合は，いずれの群でも低く，投与群間で同程度であった。このうち，オマリズマブ群で発現した ALT 増加（> 3 × ULN）及び AST 増加（> 5 × ULN）は，有害事象として報告された（各 1 名，うち AST 増加は肝臓に関する有害事象の基準に該当した被験者）。Hy's Law の臨床検査値の基準（ALT 又は AST > 3 × ULN，TBL > 2 × ULN，かつ ALP ≤ 2 × ULN）に該当した被験者はなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 14.3.4-2，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 4-40　肝機能検査値の臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者の割合（F1301 試験，SAF）

	オマリズマブ群 N = 161 n/m (%)	プラセボ群 N = 175 n/m (%)
ALT > 3 × ULN	2/161 (1.2)	1/175 (0.6)
ALT > 5 × ULN	0/161	0/175
ALT > 10 × ULN	0/161	0/175
ALT > 20 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN	2/161 (1.2)	1/175 (0.6)
ALT or AST > 5 × ULN	1/161 (0.6)	0/175
ALT or AST > 8 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 10 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 20 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 1.5 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/161	0/175
ALP > 1.5 × ULN	0/161	1/173 (0.6)
ALP > 2 × ULN	0/161	0/175
ALP > 5 × ULN	0/161	0/175
TBL > 1 × ULN	5/155 (3.2)	7/167 (4.2)
TBL > 1.5 × ULN	1/160 (0.6)	2/174 (1.1)

	オマリズマブ群 N = 161 n/m (%)	プラセボ群 N = 175 n/m (%)
TBL > 2 × ULN	0/161	0/174
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/161	0/175
ALP > 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN	0/161	0/175
ALT or AST > 3 × ULN & (nausea or vomiting or fatigue or general malaise or abdominal pain or rash with eosinophilia)	0/161	0/175

Source: 5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-2.8

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。

m = ベースライン時点では基準に合致しておらず，かつベースライン後の測定値を有する被験者数

n = ベースライン後に基準に合致した被験者数

3）尿検査

いずれの尿試験紙検査項目（2.7.4-Table 1-4）も，ベースライン時に両群で同程度であった。治験薬投与期を通して，ほとんどの被験者でいずれの尿試験紙検査項目も基準範囲内であった。尿試験紙検査結果が陽性の被験者では，中央検査機関で顕微鏡検査を実施したが，臨床的に問題となる異常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）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

血圧及び脈拍数の平均値は，ベースライン時に両群で同程度であり，いずれの群でも治験薬投与期を通して大きな変動はみられなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.3-3.1）。

2）心電図

心電図所見に関連した有害事象は報告されなかった（5.3.5.1-1-F1301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

3）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）。

PK/PD の結果

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，Day 57 及び Day 85 における血清中オマリズマブ濃度，遊離及び総 IgE 濃度を Table 4-41 に示す。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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-3.4）。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（5.3.5.1-1-F1301 試験-Table 14.2-3.3）。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 4-41　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

4.1.2 A1303 試験（参考）

添付資料番号：5.3.5.1-2-A1303 試験

本試験のまとめは 1.13.1-1-気管支喘息 150mg-CTD2.7.6-6.2.1 項に示す。

4.1.3 A1305 試験（参考）

添付資料番号：5.3.5.1-3-A1305 試験

本試験のまとめは 1.13.1-1-気管支喘息 150mg-CTD2.7.6-6.2.3 項に示す。

4.2 非対照試験

4.2.1 A1306 試験（参考）

添付資料番号：5.3.5.2-1-A1306 試験

本試験のまとめは 1.13.1-1-気管支喘息 150mg-CTD2.7.6-6.2.2 項に示す。

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では，評価資料とした F1301 試験で報告された死亡及び重篤な有害事象の叙述を示す。F1301 試験で死亡の報告はなく，重篤な有害事象はオマリズマブ群の 1 名に発現した。

被験者番号 F1301-1011-003—重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，臨床的に注目すべき有害事象（精巣新生物）

年齢，性別，投与群：36 歳，男性，アジア人，オマリズマブ群

被験者は 1993 年 2 月 1 日にスギ花粉症と診断された。既往歴は，スギ／ヒノキ花粉症以外の季節性アレルギー性鼻炎（発症日：1993 年 2 月 1 日）であった。2016/2017 年シーズンでは，2016 年 1 月 25 日から 2016 年 3 月 31 日まで，2017 年 1 月 30 日から 2017 年 4 月 10 日まで，エピナスチン塩酸塩，フルチカゾンフランカルボン酸エステル，及びオロパタジン塩酸塩が投与された。

被験者は，2018 年 1 月 18 日から観察期に組み入れられた。同日，観察期のスギ花粉症のレスキュー薬としてフェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩，及びレボカバスチン塩酸塩が提供された。

Day 1（2018 年 1 月 25 日）にオマリズマブ群にランダム化され，オマリズマブが初回投与された。投与量換算表に基づき，用量は 600 mg，投与頻度は 4 週間隔に決定された。また，Day 1 から治験薬投与期の併用薬としてフェキソフェナジン塩酸塩の投与が開始され，治験薬投与期のレスキュー薬としてトラマゾリン塩酸塩及びレボカバスチン塩酸塩が提供された。Day 27（2018 年 2 月 20 日）に被験者は 2 回目のオマリズマブ投与を受け，本投与が最終投与となった。

Day 34（2018 年 2 月 27 日）に左精巣にしこりを訴え来院し，左精巣新生物（中等度）と診断された。精巣新生物のため，オマリズマブの投与は中止された。オマリズマブの最終投与は Day 27（2018 年 2 月 20 日）だった。オマリズマブの最終投与から 9 日後の 2018 年 3 月 1 日に，触診検査及び超音波検査で左精巣新生物と確定され，翌日に被験者は入院した。2018 年 3 月 3 日に根治的左鼠径精巣摘除が施行され，フルルビプロフェンアキセチル，ソルアセト F，及びソリタ-T3 が投与され，さらにセフォチアム塩酸塩（2018 年 3 月 3 日～2018 年 3 月 4 日）及びセフカペンピボキシル塩酸塩（2018 年 3 月 5 日～2018 年 3 月 7 日）が投与された。2018 年 3 月 7 日に本事象は回復し，被験者は退院した。2018 年 3 月 22 日に，本事象の病理学的分類はセミノーマ（第 1 期）と診断された。

治療薬投与中止来院は Day 43（2018 年 3 月 8 日）に実施された。

治験担当医師は，精巣新生物とオマリズマブは関連なしと判断した。

ノバルティス社は，オマリズマブの初回投与から本事象の診断日までの期間を考慮すると，治験薬が本事象発現の一因となった可能性は低いと判断した。