

再審査報告書

令和3年5月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① ゴレア皮下注用 150 mg* ② ゴレア皮下注用 75 mg																																																																																																																																																																															
有効成分名	オマリズマブ（遺伝子組換え）																																																																																																																																																																															
申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社																																																																																																																																																																															
承認の 効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る） 2. 季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る） 3. 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る） 																																																																																																																																																																															
承認の 用法・用量**	<ol style="list-style-type: none"> 1. 気管支喘息 通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1回 75～600 mg を2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。 2. 季節性アレルギー性鼻炎 通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回 75～600 mg を2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。 <p>投与量換算表（1回投与量）</p> <p>4週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総 IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="10">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>≥20 ~25</th> <th>>25 ~30</th> <th>>30 ~40</th> <th>>40 ~50</th> <th>>50 ~60</th> <th>>60 ~70</th> <th>>70 ~80</th> <th>>80 ~90</th> <th>>90 ~125</th> <th>>125 ~150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30~100</td> <td>75 mg</td> <td>75 mg</td> <td>75 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>>100~200</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> <tr> <td>>200~300</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>300~400</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>400~500</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>500~600</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>600~700</td> <td>300 mg</td> <td></td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>700~800</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>800~900</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>900~1,000</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>1,000~1,100</td> <td colspan="10">4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること</td> </tr> <tr> <td>>1,100~1,200</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>>1,200~1,300</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>>1,300~1,500</td> <td colspan="10"></td> </tr> </tbody> </table>	投与前の血清中総 IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)										≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150	≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg		>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg			>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg					>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg						>600~700	300 mg		450 mg	600 mg							>700~800											>800~900											>900~1,000											>1,000~1,100	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること										>1,100~1,200											>1,200~1,300											>1,300~1,500										
投与前の血清中総 IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																																																																																																																																																																															
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150																																																																																																																																																																						
≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																																																						
>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg																																																																																																																																																																						
>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg																																																																																																																																																																							
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																								
>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																										
>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg																																																																																																																																																																											
>600~700	300 mg		450 mg	600 mg																																																																																																																																																																												
>700~800																																																																																																																																																																																
>800~900																																																																																																																																																																																
>900~1,000																																																																																																																																																																																
>1,000~1,100	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること																																																																																																																																																																															
>1,100~1,200																																																																																																																																																																																
>1,200~1,300																																																																																																																																																																																
>1,300~1,500																																																																																																																																																																																

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用量・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゾレア皮下注用 75 mg 及び同皮下注用 150 mg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査、表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 (小児の気管支喘息)	
目的	小児の気管支喘息患者における本剤の使用実態下での長期使用時の安全性及び有効性を確認することを目的とする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤を初めて使用した小児の気管支喘息患者 (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患者) ・投与開始日時点において 6 歳から 15 歳未満の患者
実施期間	平成 25 年 9 月～令和元年 5 月
目標症例数	120 例 (安全性解析対象として 108 例)
観察期間	本剤投与開始から 104 週
実施施設数	66 施設
収集症例数	127 例
安全性解析対象症例数	127 例
有効性解析対象症例数	127 例

表 2 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 (新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量)	
目的	本剤の投与量換算表の変更に伴う、成人の気管支喘息患者に対する使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤を初めて使用した成人の気管支喘息患者 (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で、新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量で治療を開始した患者) ・投与開始日時点で 15 歳以上の患者
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 30 年 11 月
目標症例数	500 例 (安全性解析対象として 400 例)
観察期間	本剤投与開始から 52 週間
実施施設数	200 施設
収集症例数	401 例 ^{※1}
安全性解析対象症例数	392 例 ^{※1}
有効性解析対象症例数	390 例
備考	^{※1} 登録期間を延長して症例収集に努めたが、症例登録の進捗が想定を下回ったことから目標症例数に満たなかった。

表 3 製造販売後臨床試験の概要

本剤の小児気管支喘息に対する継続試験	
目的	推奨される既存治療によってもコントロール不十分な日本人小児アレルギー性喘息患者 (6～15 歳) を対象に、主試験 (CIGE025B1301) を完了した被験者に対し引き続き本剤を上乗せ投与することにより、本剤長期投与時の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象患者	主試験 (CIGE025B1301) を完了し、治験責任医師又は治験分担医師によって本剤の継続投与が臨床的に有益であると判断された患者

実施期間	平成 23 年 3 月～平成 25 年 12 月 ^{*1} （承認日前の期間を含む）
用法・用量	75～375 mg の本剤が 2 週又は 4 週間隔で皮下投与される。本試験開始時の本剤投与量及び投与間隔は、主試験の 1 週来院日に測定した被験者の体重及び血清総 IgE 濃度に基づき、投与量換算表を用いて設定する。
観察期間	本剤が小児適応として承認されるか、開発が中止されるまで
予定症例数	35 例
評価項目	<安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査等 <有効性> 喘息コントロール、スパイロメトリー測定等
投与症例数	38 例（製造販売後臨床試験に移行した症例 2 例）
安全性解析対象症例数	38 例（製造販売後臨床試験に移行した症例 2 例）
備考	^{*1} 小児を対象とした国内非盲検非対照試験から引き続いて実施された試験であり、承認日以降は製造販売後臨床試験として継続した。製造販売後臨床試験に移行した症例は 2 例であった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査 I

安全性解析対象 127 例のうち、13 例に 20 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は発熱 3 件及び蕁麻疹 2 件であった。本調査での副作用発現割合は 10.2%（13/127 例）であり、承認時まで臨床試験（日本人アレルギー性喘息患児を対象とした本剤 24 週間投与試験）における副作用発現割合 26.3%（10/38 例）より高くなかった。なお、安全性解析対象症例のうち、調査期間中に体重変動に伴い本剤の用法・用量が変更された症例は 10 例で、いずれも用法・用量が変更された後に副作用の発現はなかった。

4.2. 特定使用成績調査 II

安全性解析対象 392 例のうち、26 例に 34 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 6.6%（26/392 例）であった。発現した主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 4 のとおりであった。

表 4 特定使用成績調査 II における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.8)
喘息	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.3)
蕁麻疹	3 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.0)
関節痛	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (2.6)
注射部位紅斑	2 (0.5)
発熱	2 (0.5)

MedDRA/J version 21.0

安全性解析対象症例のうち、投与量換算表の変更に伴う、投与量換算表の拡大（以下、「DTE」）に該当する症例及び投与間隔の変更（以下、「DTR」）に該当する症例はそれぞれ 162 例及び 230 例であり、DTE に該当する症例における副作用発現割合は 4.9%（8/162 例）、DTR に該当する症例における副作用発現割合は 7.8%（18/230 例）であった。本調査での副作用発現割合は、投与量換算表変更前の用法・用量で投与した気管支喘息患者を対象とした本剤の特定使用成績調査（観察期間 52 週間）における副作用発現割合（8.1%（292/3,620 例））より高くなく、副作用の発現時期や発現事象の傾向等にも大きな違いはなかった。

安全性解析対象症例のうち、本剤投与開始時の総 IgE 濃度が 700 IU/mL を超える症例における副作用発現割合は 4.8%（6/126 例）であり、本剤投与開始時の総 IgE 濃度が 30 IU/mL 以上 700 IU/mL 以下の症例の副作用発現割合（7.5%（20/266 例））より高くなかった。また、1 回投与量が 600 mg 以上の症例における副作用発現割合は 7.4%（11/148 例）であり、1 回投与量が 600 mg 未満の症例の副作用発現割合（6.1%（15/244 例））と大きな差はなかった。

以上より、投与量換算表の変更に伴う、用法・用量の追加や変更に関連するいずれの症例においても新たな注意喚起が必要な問題点は認められなかった。

4.3. 製造販売後臨床試験

安全性解析対象 38 例すべてで 1 件以上の有害事象が認められ、そのうち副作用が認められたのは 11 例で、2 例以上に認められた副作用は注射部位腫脹 4 例及び頭痛 2 例であった。本試験（承認日までの期間も含む）での副作用発現割合は 28.9%（11/38 例）で、主試験（日本人アレルギー性喘息患児を対象とした本剤 24 週間投与試験）における副作用発現割合 26.3%（10/38 例）と同程度であり、本剤の長期投与による忍容性は良好と考えた。なお、製造販売後臨床試験に移行した 2 例において、移行後に副作用は認められなかった。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 80 例 100 件であった。また、再審査期間中に収集した再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 222 例 322 件、非重篤な副作用は 306 例 519 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 8 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。喘息及び喘鳴については、その多くが原疾患である喘息や合併症の影響である可能性が考えられた。その他のいずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、新たな安全対策は不要と考えた。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	483	841	222	322	306	519
感染症および寄生虫症	55	63	38	42	19	21
肺炎	16	17	14	14	3	3

呼吸器、胸郭および縦隔障害	155	196	46	53	114	143
喘息	95	106	27	31	69	75
呼吸困難	15	17	3	4	12	13
喘鳴	14	17	1	1	13	16
筋骨格系および結合組織障害	29	33	11	11	19	22
筋力低下	9	9	3	3	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	76	80	20	20	56	60
死亡	13	13	13	13	0	0
異常感	8	8	0	0	8	8
臨床検査	65	158	18	27	54	131
C-反応性蛋白増加	8	8	4	4	4	4
好酸球数増加	13	13	2	2	11	11
白血球数増加	13	13	1	1	12	12
傷害、中毒および処置合併症	20	24	13	16	7	8
転倒	8	8	4	4	4	4

MedDRA/J version 20.0

再審査期間終了後、令和2年12月までの期間に収集した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は46例50件、予測できない重篤な副作用は105例124件、予測できない非重篤な副作用は238例317件であった。添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用は喘息（運動誘発喘息、喘鳴を含む）44例45件（うち重篤10例10件）、好酸球数増加（好酸球百分率増加を含む）19例19件（うち重篤4例4件）及び浮腫・腫脹（末梢性浮腫、末梢腫脹等を含む）18例18件（すべて非重篤）であった。本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、現時点で新たな注意喚起は必要ないと判断した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I

本剤投与開始後の医師総合評価¹⁾結果及び有効率（総合評価が「極めて良好」及び「良好」と判定された症例を有効例として、評価例数における有効例の割合）は、表6のとおりであった。承認時まで臨床試験（日本人アレルギー性喘息患児を対象とした本剤24週間投与試験）における有効率（総合評価が「Excellent」及び「Good」と判定された症例の割合）は76.3%（29/38例）であり、本調査結果と大きな違いはないことから、本剤の有効性について対応が必要な問題はないと考える。

¹⁾ 喘息症状などの情報に基づき、本剤投与開始から評価時点までの患者の状態について、投与開始時と比較し、下記の基準に従い評価した。

1. 極めて良好（Excellent）：喘息の完全なコントロールができた。
2. 良好（Good）：喘息の著明：改善が認められた。
3. まあまあ良好（Moderate）：改善は認められるがわずかである。
4. 不変（Poor）：目立った改善が認められない。
5. 悪化（Worsening）：全般的に喘息症状が悪化した。
6. 判定不能：判定不能

表 6 医師総合評価結果及び有効率

評価時期	評価例数	有効例	総合評価					
			極めて良好	良好	まあまあ良好	不変	悪化	判定不能
8 週後	126	83 (65.9)	24 (19.0)	59 (46.8)	29 (23.0)	12 (9.5)	2 (1.6)	0
16 週後	124	91 (73.4)	40 (32.3)	51 (41.1)	23 (18.5)	7 (5.6)	3 (2.4)	0
26 週後	109	72 (66.1)	33 (30.3)	39 (35.8)	19 (17.4)	13 (11.9)	5 (4.6)	0
52 週後	99	75 (75.8)	33 (33.3)	42 (42.4)	11 (11.1)	6 (6.1)	6 (6.1)	1 (1.0)
104 週後	78	67 (85.9)	37 (47.4)	30 (38.5)	7 (9.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
最終評価時	127	98 (77.2)	53 (41.7)	45 (35.4)	11 (8.7)	9 (7.1)	4 (3.1)	5 (3.9)

例数 (%)

5.2. 特定使用成績調査Ⅱ

本剤投与開始後の医師総合評価¹⁾結果及び有効率は、表 7 のとおりであった。また、DTE 及び DTR に該当する症例における有効率はそれぞれ 48.4% (78/161 例) 及び 51.1% (117/229 例) であった。本調査における最終評価時の有効率は、承認時まで臨床試験 (日本人アレルギー性喘息患者を対象とした本剤 24 週間投与試験) における有効率 (76.3% (29/38 例)) より低かったが、成人気管支喘息患者を対象とした本剤の製造販売後調査での有効率 (49.5% (1,775/3,585 例)) と同程度であった。本剤投与開始時の総 IgE 濃度が 700 IU/mL を超える症例における有効率は 48.8% (61/125 例) であり、本剤投与開始時の総 IgE 濃度が 30 IU/mL 以上 700 IU/mL 以下の症例の有効率 (50.6% (134/265 例)) と明確な差はなかった。以上より、使用実態下で新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量で投与された気管支喘息患者に対する本剤の有効性について対応が必要な問題はないと考える。

表 7 医師総合評価結果及び有効率

評価時期	評価例数	有効例	総合評価					
			極めて良好	良好	まあまあ良好	不変	悪化	判定不能
8 週後	368	186 (50.5)	53 (14.4)	133 (36.1)	123 (33.4)	48 (13.0)	4 (1.1)	7 (1.9)
16 週後	330	209 (63.3)	59 (17.9)	150 (45.5)	93 (28.2)	21 (6.4)	4 (1.2)	3 (0.9)
26 週後	273	155 (56.8)	42 (15.4)	113 (41.4)	76 (27.8)	34 (12.5)	8 (2.9)	0
52 週後	211	134 (63.5)	37 (17.5)	97 (46.0)	51 (24.2)	17 (8.1)	6 (2.8)	3 (1.4)
最終評価時	390	195 (50.0)	50 (12.8)	145 (37.2)	91 (23.3)	60 (15.4)	20 (5.1)	24 (6.2)

例数 (%)

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構へ報告した外国の措置報告は 6 件であり、研究報告はなかった (表 8)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。また、再審査期間終了後、令和 2 年 12 月までに報告した外国の措置報告は 2 件であり、いずれも情報入手時点で適切な対応を行っていることから (令和元年 9 月に報告した回収措置に伴い、予防的措置として、国内へ出荷済みの当該ロット製品の回収を行った)、現時点で更なる安全確保措置は必要ないと考える。

表 8 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① スイスで製造された本剤の特定のバッチにシリコンオイルが混入し、申請者は回収の必要はないと判断したが、トルコ及びタイの規制当局からは指示があったため回収を行った。なお、本邦では当該バッチは出荷前であったため、申請者の判断により出荷していない。(平成 26 年 3 月) ② 米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) の指示により、心臓及び脳血管に関連する有害事象のリスク増加等について米国添付文書を改訂 (平成 26 年 10 月) ③ アナフィラキシーの既往歴が本剤投与後に発現するアナフィラキシーのリスクファクターである可能性について追記する等の企業中核データシート (CCDS) 及び米国添付文書の改訂 (2 件) ④ Safety Risk Management Plan の改訂 (平成 27 年 8 月) ⑤ 欧州製品概要に本剤の稀な副作用として全身性エリテマトーデスが追記された。(平成 28 年 8 月)
備考	<p>令和 2 年 12 月までに報告された外国の措置報告は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 本剤についてライセンスパートナーである会社により、米国で実施された 1 つの Patient Program で収集された約 90 万症例の情報が見直され、本剤については約 2,700 例の有害事象情報が含まれている概算との報告 (平成 29 年 10 月) ② 微生物エンドトキシン試験用サンプル内にシリコンオイルの混入が確認され、該当期間中に製造した本剤への影響を完全には否定できないことから、予防的措置として該当ロットの製品を回収したとの報告 (令和元年 9 月)

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上