

再審査報告書

令和4年6月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ゾレア皮下注用 150 mg ^{※1} ② ゾレア皮下注 150 mg シリンジ ③ ゾレア皮下注 75 mg シリンジ
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	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. <u>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）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ^{※3}	通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300 mgを4週間毎に皮下に注射する。
承 認 年 月 日	1a.① 平成21年1月21日 ^{※1} 1b. 平成24年9月20日（剤形追加：ゾレア皮下注用75 mg ^{※2} ） 1c. 平成25年8月20日（小児適応による用法・用量の変更） 3. 平成29年3月24日（ <u>効能・効果の追加：特発性の慢性蕁麻疹</u> ） <u>②③ 平成31年3月26日（剤形追加）</u> 2. 令和元年12月11日（ <u>効能・効果の追加：季節性アレルギー性鼻炎</u> ）
再 審 査 期 間	1a. 8年 1b. 1aの残余期間（平成24年9月20日～平成29年1月20日） 1c. 4年 3. 4年 <u>②③ 3.の残余期間（平成31年3月26日～令和3年3月23日）</u> 2. 4年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ^{※4}
備 考	^{※1} 初回承認時の販売名はゾレア皮下注用であり、医療事故防止に係る販売名変更に伴う代替新規申請により、平成23年12月12日付でゾレア皮下注用150 mgに変更された。 ^{※2} ゾレア皮下注用75 mg（平成24年9月20日付け承認）は再審査申請後の令和4年4月1日付けで承認整理され、令和4年4月6日付けで、再審査申請が取下げられた。 ^{※3} 今回の再審査対象の用法・用量のみ記載している。 ^{※4} 承認事項一部変更承認時（平成29年3月24日、特発性の慢性蕁麻疹）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゾレア皮下注用 150 mg、同皮下注 150 mg シリンジ及び同皮下注 75 mg シリンジ（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。なお、再審査期間中に季節性アレルギー性鼻炎の効能・効果が追加されたため、追加のリスク最小化活動（患者向け資材（季節性アレルギー性鼻炎患者向けの投与管理シール）の作成、提供）が新たに追加された。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ● <u>ショック、アナフィラキシー</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>抗オマリズマブ抗体産生</u> ● <u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群</u> ● <u>血小板減少症</u> ● <u>寄生虫感染</u> ● <u>動脈血栓塞栓イベント</u> ● <u>悪性腫瘍</u> 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● 気管支喘息患者における使用実態下での有効性 ● 特発性の慢性蕁麻疹患者における使用実態下での有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動*
<ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査（小児の気管支喘息） ● 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） ● <u>特定使用成績調査（特発性の慢性蕁麻疹）</u> ● 特定使用成績調査（季節性アレルギー性鼻炎） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査（小児の気管支喘息） ● 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） ● <u>特定使用成績調査（特発性の慢性蕁麻疹）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者向け資材（季節性アレルギー性鼻炎患者向けの投与管理シール）の作成、提供
* 再審査申請後、追加のリスク最小化活動に「患者向け資材（自己注射ガイドブック）の作成、提供（気管支喘息、特発性の慢性蕁麻疹）」が追加された。		

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	特発性の慢性蕁麻疹患者に対する本剤（皮下投与）の使用実態下における長期投与時等の安全性（副作用、重篤な有害事象、有害事象等）及び有効性を評価する。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群、血小板減少症、寄生虫感染、動脈血栓塞栓イベント、悪性腫瘍
有効性に関する検討事項	特発性の慢性蕁麻疹患者における使用実態下での有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹の効能・効果において本剤を初めて使用した患者
実施期間	平成 29 年 5 月から令和 2 年 8 月
目標症例数	270 例
観察期間	本剤投与開始後 52 週（365 日）
実施施設数	90 施設
収集症例数	281 例
安全性解析対象症例数	280 例
有効性解析対象症例数	279 例
備考	令和 4 年 4 月 1 日付で承認整理されたゾレア皮下注用 75 mg のデータを含む。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、特定使用成績調査における副作用発現状況は表 4 のとおりであった。特定使用成績調査において、安全性検討事項とされた副作用は認められなかった。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、現時点では特段の対応は不要と判断した。

また、特定使用成績調査における観察期間別の副作用発現割合を検討した結果、本剤投与開始から 4 週まで 2.1%（6/280 例）、4 週超 8 週まで 0.4%（1/277 例）、8 週超 12 週まで 0.7%（2/273 例）、12 週超 24 週まで 0%（0/269 例）、24 週超 0.8%（2/251 例）であり、投与期間が承認時までの臨床試験で設定された 12 週より長くなった場合でも、副作用発現割合が増加することはなく、特記すべき遅発性の副作用の発現も認められなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	280 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
ショック、アナフィラキシー※ ¹	0 (0)	0 (0)

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況（続き）

重要な潜在的リスク	—	—
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群※2	0 (0)	0 (0)
血小板減少症※3	0 (0)	0 (0)
寄生虫感染※4	0 (0)	0 (0)
動脈血栓塞栓イベント※5	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍※6	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version 23.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1：SMQ「アナフィラキシー反応」（広域）又は SMQ「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」（狭域）のいずれかに該当する事象

※2：PT 大動脈炎、動脈炎、ペーチェット症候群、クリオグロブリン血症、汎血管炎、好酸球増加症、好酸球増加・筋痛症候群、川崎病、静脈炎、深部静脈炎、表在性静脈炎、結節性多発動脈炎、高安動脈炎、側頭動脈炎、血栓性閉塞性血管炎、血管炎、壊死性血管炎、リウマチ性血管炎、好酸球増加症候群、静脈周囲炎、ループス血管炎、顕微鏡的多発血管炎、偽性血管炎、出血性血管炎、スザック症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、アレルギー性好酸球増加症、糖尿病性動脈炎又はマジック症候群のいずれかに該当する事象

※3：PT 血腫、出血性障害、皮下血腫、出血、粘膜出血、新生児出血、皮膚出血、特発性出血又は皮膚粘膜出血のいずれかに該当する事象

※4：PT：寄生虫感染、子宮頸部検体寄生虫検査陽性、便寄生虫検査陽性、組織検体寄生虫検査陽性、尿寄生虫検査陽性、寄生虫検査陽性、血中寄生虫検査陽性のいずれかに該当する事象

※5：PT：急性心筋梗塞、一過性黒内障、狭心症、不安定狭心症、血管造影異常、冠動脈硬化症、冠動脈攣縮、脳底動脈狭窄、血中クレアチンホスホキナーゼ異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加、脳低酸素症、脳幹出血、脳幹梗塞、脳幹部虚血、頸動脈塞栓、頸動脈狭窄、頸動脈血栓症、頸動脈内膜剥離術、小脳動脈血栓症、小脳出血、小脳梗塞、梅毒性脳動脈瘤破裂、出血性脳動脈静脈奇形、大脳動脈塞栓症、大脳動脈閉塞、大脳動脈血栓症、脳出血、新生児脳出血、脳梗塞、胎児脳梗塞、脳虚血、脳血栓症、大脳静脈血栓症、脳血管発作、脳血管障害、冠動脈バイパス、冠動脈疾患、冠動脈塞栓症、冠動脈閉塞、冠動脈狭窄、冠動脈手術、冠動脈血栓症、頸動脈内膜剥離術、冠動脈入口部狭窄、心電図 ST 部分異常、心電図 ST 部分下降、心電図 ST 部分上昇、心電図 T 波逆転、塞栓性脳卒中、運動負荷心電図異常、運動試験異常、硬膜外血腫、頭蓋内出血、出血性脳梗塞、出血性卒中、不全片麻痺、片麻痺、頭蓋内腫瘍出血、脳室内出血、新生児脳室内出血、外側髄症候群、もやもや病、心筋梗塞、心筋虚血、心筋壊死、乳頭筋梗塞、脳実質外動脈閉塞、プリンツメタル狭心症、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、新生児くも膜下出血、鎖骨下動脈スチール症候群、硬膜下血腫、硬膜下血腫除去、硬膜下出血、新生児硬膜下出血、突然死、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、椎骨動脈狭窄、椎骨脳底動脈不全、冠動脈解離、虚血性心筋症、脳底動脈閉塞、頸動脈閉塞、椎骨動脈閉塞、脊髄出血、移植血管閉塞、心電図 ST-T 部分下降、心電図 ST-T 部分上昇、脊髄硬膜外出血、心突然死、脊髄動脈塞栓症、下垂体出血、無症候性心筋梗塞、冠動脈血行再建、心臓死、胎児脳出血、脊髄硬膜外血腫、脊髄硬膜下血腫、脊髄虚血、冠動脈形成、心電図異常 T 波、回復性虚血性神経脱落症候、ラクナ梗塞、心電図異常 Q 波、頸動脈瘤破裂、急性冠動脈症候群、心筋再灌流障害、冠動脈ステント挿入、心電図 ST-T 部分異常、髄膜出血、冠動脈不全、頸動脈バイパス、冠動脈再開塞、小脳動脈閉塞、脳血腫、心臓負荷試験異常、卒中の出血性変化、冠動脈出血、片頭痛性梗塞、下垂体卒中、冠動脈再狭窄、椎骨動脈血栓症、梗塞後狭心症、心内膜下虚血、トロポニン増加、トロポニン I 増加、トロポニン T 増加、心筋虚血の心電図所見、脊髄梗塞、脳血管不全、視床出血、被殻出血、冠動脈バイパス血栓症、脳血管収縮、頭蓋内血腫、進行性脳卒中、冠動脈コンピュータ断層撮影異常、塞栓性脳梗塞、虚血性脳梗塞、小脳血腫、梗塞、虚血性脳卒中、心筋血流スキャン異常、頸動脈疾患、脳血管狭窄、脳内血腫除去術、心電図 U 波逆転、脳幹血栓症、脳底動脈血栓症、大脳動脈狭窄、血管性脳症、血管ステント血栓症、心臓血管障害予防、頸動脈不全、視床梗塞、鎖骨下冠動脈スチール症候群、CADASIL、脳動脈硬化症、経皮的冠インターベンション、頸動脈ステント挿入、ストレス心筋症、処置後脳卒中、処置後心筋梗塞、大脳基底核出血、頸動脈硬化症、小脳塞栓症、脳微小出血、血栓性脳梗塞、ミラール・ギュブレ症候群、内包性前兆症候群、体外カウンターパルセーション、冠動脈ノーリフロー現象、小脳虚血、脳幹卒中、大脳基底核梗塞、コーニス症候群、腕頭動脈閉塞、頸動脈ステント除去、低酸素性虚血性脳症、敗血症性脳梗塞、負荷心エコー像異常、内耳梗塞、脳ガス塞栓症、虚血性脳小血管疾患、大脳基底核卒中、脳幹微小出血、小脳微小出血、頸動脈形成、脊髄動脈血栓症、脳血行再建、中枢神経系出血、気絶心筋、心電図の電気的無活動領域、頸動脈再狭窄、頸動脈血行再建、微小血管性冠動脈疾患、脳幹血腫、可逆性脳血管収縮症候群、脊髄硬膜下出血、脊髄くも膜下出血、硬膜外出血、周産期脳卒中、心肺運動試験異常、脳幹塞栓症、冠血管グラフト閉塞、心筋壊死マーカー上昇、心筋梗塞の心電図所見、脳動脈瘤穿孔、大脳動脈再狭窄、腕頭動脈硬化症、腕頭動脈狭窄、頸動脈穿孔、大脳動脈穿孔、椎骨動脈穿孔、脳底動脈穿孔、脊髄血腫、狭心症相当症状、冠血管近距離照射療法、くも膜下血腫、新生児脳室周囲出血、脳血管閉塞、心室癒痕、ラクナ脳卒中、大脳基底核血腫、脳実質外動脈硬化症、血管ステント閉塞、血管ステント狭窄、血管形成後再狭窄、冠血管グラフト狭窄、冠動脈バイパス狭窄、虚血性僧帽弁逆流、心停止後症候群、脳実質外出血、脳微小塞栓症、遅発性虚血性神経脱落症状、心筋低酸素症、壁運動スコア指数異常、小脳卒中、周術期心筋梗塞、冠動脈圧迫、異所性脳出血、ウェルンス症候群、糖尿病性冠微小血管症、脳ステント挿入、急性心イベント、CARASIL 症候群、心電図 PR 部分下降、頸静脈塞栓症、大脳動脈ステント挿入、脊髄卒中、脳嚢胞出血、椎骨脳底動脈卒中、再狭窄、血管弾性反跳合併症、心筋低灌流、フォヴィル症候群、硬膜外血腫除去、内包梗塞、心筋血流欠損、微小脳梗塞、塞栓性小脳梗塞、冠動脈スチール症候群のいずれかに該当する事象

※6：SMQ「悪性疾患」（広域）に該当する事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は71例85件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は139例182件、未知・非重篤な副作用は322例461件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA基本語別で総数5件以上の副作用の発現状況は表5のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

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	434	643	139	182	322	461
感染症および寄生虫症	43	47	19	22	25	25
インフルエンザ	5	5	0	0	5	5
肺炎	6	6	6	6	0	0
心臓障害	18	19	11	11	7	8
動悸	7	8	0	0	7	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	118	140	26	27	97	113
喘息	63	63	13	13	50	50
発声障害	5	5	0	0	5	5
呼吸困難	12	12	3	3	9	9
労作性呼吸困難	5	5	0	0	5	5
喘鳴	10	10	0	0	10	10
胃腸障害	29	38	6	6	23	32
腹痛	7	12	1	1	6	11
嘔吐	7	10	0	0	7	10
肝胆道系障害	7	8	3	3	5	5
肝機能異常	5	5	1	1	4	4
筋骨格系および結合組織障害	41	44	15	15	27	29
関節炎	5	5	0	0	5	5
筋力低下	6	6	0	0	6	6
関節リウマチ	7	7	6	6	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	65	73	7	7	58	66
異常感	9	10	0	0	9	10
浮腫	5	5	0	0	5	5
末梢性浮腫	8	8	0	0	8	8
疼痛	8	8	0	0	8	8
体調不良	7	7	1	1	6	6
臨床検査	57	84	12	14	48	70
好酸球数増加	20	20	4	4	16	16
白血球数増加	5	5	1	1	4	4

MedDRA/J version 23.1

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例における全般改善度を指標とした有効症例の割合¹⁾並びに Urticaria Control Test (UCT)²⁾ 及び Urticaria Activity Score 7 (UAS7)³⁾ の推移は表 6 のとおりであった。また、観察期間中に UCT の最良値が 12 点以上となった症例及び UAS7 の最良値が 6 点以下（無症状又は軽快）となった症例を Responder としたときの Responder 症例の割合はそれぞれ 81.3% (148/182 例) 及び 75.0% (63/84 例) であった。以上より、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 6 全般改善度を指標とした有効割合並びに UCT 及び UAS7 の推移

評価時期	有効割合（全般改善度）				UCT		UAS7	
	症例数	有効症例数	有効割合 (%)	95%信頼区間	症例数	平均値 ±標準偏差	症例数	平均値 ±標準偏差
開始時	—	—	—	—	208	5.1±3.2	91	25.1±12.0
4 週時	266	219	82.3	[77.2, 86.7]	158	11.0±4.2	80	9.9±11.7
8 週時	226	202	89.4	[84.6, 93.1]	126	12.3±4.2	72	6.9±9.1
12 週時	185	164	88.6	[83.2, 92.8]	103	12.1±3.8	51	6.3±8.6
24 週時	161	138	85.7	[79.3, 90.7]	81	12.0±3.5	35	6.3±8.5
36 週時	138	116	84.1	[76.9, 89.7]	59	12.1±3.6	24	9.0±10.0
52 週時	77	64	83.1	[72.9, 90.7]	22	12.7±3.1	8	10.0±7.7

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、出荷停止等の重大な措置は実施していないが、外国での予防的措置としての本剤回収情報（表 7 措置報告の②参照）を入手したことを受け、国内でも予防的措置として該当製品を回収した。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 2 件であり、研究報告なかった。その概要は表 7 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂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い。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>① 米国で実施された 1 つの患者プログラムにおいて収集した約 90 万症例の内容見直しにおいて、本剤の有害事象が含まれている旨の情報を入手した（平成 29 年 10 月）。</p> <p>② 海外の製造工場において、凍結用容器の微細なひびに起因して、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た。漏洩欠陥の根本原因が特定されていないことから、法定圧力検査後に当該凍結用容器を使用した製造ロット品について、予防的措置として、該当製品の回収を行うとの情報を入手した（令和元年 9 月）。</p>
備考	

¹⁾ 全般改善度は、患者の来院時に、調査責任医師／分担医師が本剤投与開始時点と比較したときの慢性特発性蕁麻疹の変化を、著明改善、改善、不変、悪化、判定不能の 5 段階で評価し、著明改善及び改善を有効例として有効割合を算出した。

²⁾ UCT は、過去 4 週間の蕁麻疹の状態に関する 4 つの質問を 0～4 点、計 16 点満点で評価する質問票であり、16 満点中 12 点以上が良好な制御の目安とされている。観察期間（52 週間）において UCT が最も高かった値を UCT 最良値とした。

³⁾ Urticaria Activity Score (UAS) は、膨疹及びそう痒に関する評価で、1 日の膨疹及びそう痒に各々 0～3 点（3 点が最も重度）のスコアをつけた合計値である。各評価時の来院前 7 日間の UAS の 1 日のスコアの合計（範囲：0～42）を UAS7 と定義した。なお、評価対象 7 日間のうち、4 日以上 UAS スコアがある場合は、その合計スコアを評価日数で除し、7 を乗じることで 7 日換算とし、3 日以下の場合は欠測とした。

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。

また、機構は、本剤の承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上