

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ゾレア皮下注用 75mg：1 バイアル中オマリズマブ(遺伝子組換え)129.6mg を含有 ゾレア皮下注用 150mg：1 バイアル中オマリズマブ(遺伝子組換え)202.5 mg を含有 ゾレア皮下注 75mg シリンジ：1 シリンジ 0.5mL 中オマリズマブ(遺伝子組換え)75.0mg を含有 ゾレア皮下注 150mg シリンジ：1 シリンジ 1.0mL 中オマリズマブ(遺伝子組換え)150.0mg を含有
一般名	和名：オマリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Omalizumab(Genetical Recombination)（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	皮下注用150mg 皮下注用75mg 皮下注75mg・150mgシリンジ 製造販売承認年月日：2011年12月12日（販売名変更による）2012年9月20日 2019年3月26日（剤形追加による） 薬価基準収載年月日：2012年6月22日（販売名変更による）2012年11月30日 2019年5月29日（剤形追加による） 販売開始年月日：2009年3月13日 2012年11月30日 2019年6月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	ゾレア皮下注用 75mg、皮下注用 150mg 製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社 ゾレア皮下注 75mg シリンジ、皮下注 150mg シリンジ 製造販売（輸入）：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/">https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/</a>

®：登録商標

本 IF は 2021 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	13
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	13
I-2 製品の治療学的特性	3	(3) 予備容量	13
I-3 製品の製剤学的特性	4	(4) 容器の材質	13
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	4	IV-11 別途提供される資材類	13
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	IV-12 その他	13
(1) 承認条件	4	V. 治療に関する項目	14
(2) 流通・使用上の制限事項	4	V-1 効能又は効果	14
I-6 RMPの概要	5	V-2 効能又は効果に関連する注意	14
II. 名称に関する項目	6	V-3 用法及び用量	16
II-1 販売名	6	(1) 用法及び用量の解説	16
(1) 和名	6	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	17
(2) 洋名	6	V-4 用法及び用量に関連する注意	18
(3) 名称の由来	6	V-5 臨床成績	20
II-2 一般名	6	(1) 臨床データパッケージ	20
(1) 和名 (命名法)	6	(2) 臨床薬理試験	24
(2) 洋名 (命名法)	6	(3) 用量反応探索試験	26
(3) ステム (s t e m)	6	(4) 検証的試験	27
II-3 構造式又は示性式	6	1) 有効性検証試験	27
II-4 分子式及び分子量	6	2) 安全性試験	43
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	6	(5) 患者・病態別試験	46
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	6	(6) 治療的使用	46
1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	46	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	48
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	48	(7) その他	48
(7) その他の主な示性値	7	VI. 薬効薬理に関する項目	49
III. 有効成分に関する項目	7	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	49
III-1 物理化学的性質	7	VI-2 薬理作用	49
(1) 外観・性状	7	(1) 作用部位・作用機序	49
(2) 溶解性	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	50
(3) 吸湿性	7	(3) 作用発現時間・持続時間	55
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	7	VII. 薬物動態に関する項目	56
(5) 酸塩基解離定数	7	VII-1 血中濃度の推移	56
(6) 分配係数	7	(1) 治療上有効な血中濃度	56
(7) その他の主な示性値	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	56
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	7	(3) 中毒域	64
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	8	(4) 食事・併用薬の影響	64
IV. 製剤に関する項目	9	VII-2 薬物速度論的パラメータ	65
IV-1 剤形	9	(1) 解析方法	65
(1) 剤形の区別	9	(2) 吸収速度定数	65
(2) 製剤の外観及び性状	9	(3) 消失速度定数	65
(3) 識別コード	10	(4) クリアランス	65
(4) 製剤の物性	10	(5) 分布容積	65
(5) その他	10	(6) その他	65
IV-2 製剤の組成	11	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	65
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	11	(1) 解析方法	65
(2) 電解質等の濃度	11	(2) パラメータ変動要因	65
(3) 熱量	11	VII-4 吸収	65
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	11		
IV-4 力価	11		
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	11		
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	12		
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	12		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	13		
IV-9 溶出性	13		
IV-10 容器・包装	13		

VII-5	分布	65	(6) 局所刺激性試験	80
	(1) 血液-脳関門通過性	65	(7) その他の特殊毒性	80
	(2) 血液-胎盤関門通過性	66		
	(3) 乳汁への移行性	66	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	81
	(4) 髄液への移行性	66	X-1 規制区分	81
	(5) その他の組織への移行性	66	X-2 有効期間	81
	(6) 血漿蛋白結合率	66	X-3 包装状態での貯法	81
VII-6	代謝	66	X-4 取扱い上の注意	81
	(1) 代謝部位及び代謝経路	66	X-5 患者向け資材	81
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	66	X-6 同一成分・同効薬	81
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	66	X-7 国際誕生年月日	81
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	66	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	81
VII-7	排泄	66	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	82
VII-8	トランスポーターに関する情報	67	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	82
VII-9	透析等による除去率	67	X-11 再審査期間	82
VII-10	特定の背景を有する患者	67	X-12 投薬期間制限に関する情報	82
VII-11	その他	67	X-13 各種コード	82
			X-14 保険給付上の注意	83
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>		68	<b>XI. 文献</b>	85
VIII-1	警告内容とその理由	68	XI-1 引用文献	85
VIII-2	禁忌内容とその理由	68	XI-2 その他の参考文献	86
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	68	<b>XII. 参考資料</b>	87
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	68	XII-1 主な外国での発売状況	87
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	68	XII-2 海外における臨床支援情報	92
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	71	<b>XIII. 備考</b>	95
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	71	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	95
	(2) 腎機能障害患者	71	(1) 粉砕	95
	(3) 肝機能障害患者	71	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	95
	(4) 生殖能を有する者	71	XIII-2 その他の関連資料	95
	(5) 妊婦	71		
	(6) 授乳婦	72		
	(7) 小児等	72		
	(8) 高齢者	72		
VIII-7	相互作用	72		
	(1) 併用禁忌とその理由	72		
	(2) 併用注意とその理由	72		
VIII-8	副作用	72		
	(1) 重大な副作用と初期症状	73		
	(2) その他の副作用	73		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	74		
VIII-10	過量投与	74		
VIII-11	適用上の注意	75		
VIII-12	その他の注意	76		
	(1) 臨床使用に基づく情報	76		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	78		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		79		
IX-1	薬理試験	79		
	(1) 薬効薬理試験	79		
	(2) 安全性薬理試験	79		
	(3) その他の薬理試験	79		
IX-2	毒性試験	79		
	(1) 単回投与毒性試験	79		
	(2) 反復投与毒性試験	79		
	(3) 遺伝毒性試験	80		
	(4) がん原性試験	80		
	(5) 生殖発生毒性試験	80		
			(6) 局所刺激性試験	80
			(7) その他の特殊毒性	80
			<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	81
			X-1 規制区分	81
			X-2 有効期間	81
			X-3 包装状態での貯法	81
			X-4 取扱い上の注意	81
			X-5 患者向け資材	81
			X-6 同一成分・同効薬	81
			X-7 国際誕生年月日	81
			X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	81
			X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	82
			X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	82
			X-11 再審査期間	82
			X-12 投薬期間制限に関する情報	82
			X-13 各種コード	82
			X-14 保険給付上の注意	83
			<b>XI. 文献</b>	85
			XI-1 引用文献	85
			XI-2 その他の参考文献	86
			<b>XII. 参考資料</b>	87
			XII-1 主な外国での発売状況	87
			XII-2 海外における臨床支援情報	92
			<b>XIII. 備考</b>	95
			XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	95
			(1) 粉砕	95
			(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	95
			XIII-2 その他の関連資料	95
				95
			<別紙>	100
			1) 気管支喘息を対象とした国内成人臨床試験 (1304、1303)	
			における副作用の種類別発現状況一覧 (承認時まで)	
			2) 気管支喘息を対象とした国内小児臨床試験 (B1301)	
			における副作用の種類別発現状況一覧 (承認時まで)	
			3) スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験 (F1301)	
			における副作用の種類別発現状況一覧 (承認時まで)	
			4) 特発性の慢性蕁麻疹を対象とした国際共同試験における副作用の種類別発現状況一覧 (承認時まで)	
			5) 特発性の慢性蕁麻疹を対象とした国際共同試験における副作用の種類別発現状況一覧 (日本人) (承認時まで)	
			6) 国内臨床試験 6 試験 (気管支喘息+季節性アレルギー性鼻	
			炎) 及び国際共同試験 1 試験 (特発性の慢性蕁麻疹) の日本人部分集団を併合した副作用の種類別発現状況一覧	
			7) 全ての気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧	
			8) 気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査 (新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量) における副作用の種類別発現状況一覧	
			9) 小児の気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査にお	

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
<sup>125</sup> I-IgE	—	<sup>125</sup> I 標識抗ヒト IgE 抗体
ADRI	—	喘息増悪関連事象
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AQLQ	Asthma quality of life questionnaire	喘息 QOL 調査票
AUC <sub>0-inf</sub>	Area under the blood concentrationtime-curve (time 0 to infinity)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUC <sub>inf</sub>	Area under the blood concentrationtime-curve (time 0 to infinity)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUC <sub>last</sub>	Area under the blood concentrationtime-curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BDP	Beclometasone Dipropionate	ジプロピオン酸ベクロメタゾン
CAP-RAST	capsulated hydrophilic carrier polymer – radioallergosorbent test	—
CAT	—	（現時点における）最良の喘息治療法
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum blood concentration	最高血中濃度
CMH 検定	Cochran-Mantel-Haenszel test	コ克蘭-マンテル-ヘンツェル検定
CSS	Churg-Strauss syndrome	Churg-Strauss 症候群
CSU/CIU	chronic spontaneous/idiopathic urticaria	慢性特発性蕁麻疹
CYP450	CytochromeP450	チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EAACI	the European Academy of Allergy and Clinical Immunology	—
EDF	the European Dermatology Forum	—
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fcγ 受容体	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcεRI	Fc epsilon receptor I	高親和性 IgE 受容体
Fc 受容体	Fc receptor	Fc 受容体
FEF <sub>24-75%</sub>	Forced expiratory volume 24-75%	最大呼気中間流量
FEV <sub>1.0</sub>	Forced expiratory volume in one second	努力性肺活量の 1 秒量
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
GA <sup>2</sup> LEN	Global Allergy and Asthma European Network	—
H1AH	H1 Antihistamine	ヒスタミン H <sub>1</sub> 受容体拮抗薬
H2AH	H2 Antihistamine	ヒスタミン H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬

IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IGE025 抗体	—	オマリズマブ抗体
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG1k	—	遺伝子組み換えヒト化抗 IgE 抗体
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
JGL1998	Asthma Prevention and Management Guide- line Japan 1998	喘息予防・管理ガイドライン 1998
JRQLQ	Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
Kd	Dissociation constant	平衡定数
LS mean	Least squares mean	最小二乗平均
LTRA	Leukotriene receptor antagonists	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MaE1	—	Fc $\epsilon$ RI とは異なるエピトープで IgE と結合するマウス抗 IgE モノクローナル抗体
MaE11	—	オマリズマブへのヒト化抗体作成の基礎となった非アナフィラキシー性マウス抗 IgE モノクローナル抗体
MAST	Multiple antigen simultaneous test	—
NOS	Not otherwise specified	特定できないその他の事象
PEF	Peak expiratory flow(rate)	最大呼気流量、ピークフロー
PFS 製剤	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ製剤
pH	Power of hydrogen	水素イオン指数
PK/ PD	Pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RQOL	Rhinoconjunctivitis Quality of life	鼻炎・結膜炎 QOL 調査票
T <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
T <sub>max</sub>	Time taken to reach maximum drug concentration	最高血中濃度到達時間
UAS7	7-day Urticaria Activity day Urticaria Activity Score	1 週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア
V	Volume of distribution	分布容積
V <sub>50</sub>	maximal expiratory flow rate at 50% of vital capacity	
WAO	the World Allergy Organization	—

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg、並びにゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジは、有効成分としてオマリズマブ（遺伝子組換え）を含有し、米国 Genentech 社により創薬され、スイス・Novartis AG がライセンス・インした世界初のヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体製剤である。

オマリズマブ（遺伝子組換え）は、マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体をヒト化した免疫グロブリン G (IgG) であり、分子量約 149,000、アミノ酸 1,338 残基の糖蛋白質である。オマリズマブ（遺伝子組換え）は、抗 Cε3 マウスモノクローナル抗体の抗原特異的結合部位である相補性決定領域以外のフレームワーク部及び定常部をヒト IgG1κ に置換したヒト化モノクローナル抗体である。

オマリズマブ（遺伝子組換え）は、好塩基球及び肥満細胞の細胞膜上にある高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) に対するヒト IgE の結合部位 (Cε3) を抗原として認識し、IgE と抗原抗体複合体を形成することにより IgE の FcεRI への結合を阻止する。その結果、好塩基球及び肥満細胞の脱顆粒によるヒスタミン等の炎症性メディエーターの放出を抑制し、I 型アレルギー反応を阻止する。

### <気管支喘息>

オマリズマブ（遺伝子組換え）は、既存治療により喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息の治療薬として用いられる皮下注射製剤である。2002 年にオーストラリアで初めて承認を取得し、その後、米国、欧州など世界 90 カ国以上でアレルギー性喘息治療薬として承認されている（2019 年 3 月現在）。

欧州では、2005 年に重症持続型アレルギー性喘息治療薬として承認され、さらに 2009 年に 6 歳以上 12 歳未満の重症気管支喘息患者に対する適応、2010 年に 1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）、2012 年に投与間隔の変更の承認を取得している。

本邦においては、「ゾレア皮下注用 150mg（旧販売名：ゾレア皮下注用）」が 2009 年 1 月に「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）」の効能又は効果で承認を取得した。さらに、2012 年 9 月に「ゾレア皮下注用 75mg」の製造販売承認を取得した。

小児喘息治療におけるコントロール状態は小児気管支喘息治療・管理ガイドラインの普及に伴って改善がみられるものの、吸入ステロイド薬を中心とした抗炎症治療を行っても喘息コントロールは不十分な患者は存在する。また、小児喘息患者は IgE の関与するアレルギー性喘息の割合が高く、患者の IgE 濃度が高いことが知られている。オマリズマブ（遺伝子組換え）をこのような患者の既存治療に上乘せ投与することによって、喘息コントロールを改善させることが期待できる。そこで、日本人小児喘息患者を対象とした臨床試験を行ったところ、小児に対する有効性、安全性が確認された。

外国人成人・小児及び日本人成人・小児の間で PK/PD、有効性、安全性のプロファイルに大きな違いがないことが確認されたことから、重症喘息患者のうち IgE 濃度の高い患者への適応機会提供のために「1 回あたりの用量の追加」、患者及び保護者の通院負担軽減のために「投与間隔の変更」を承認申請することとした。

これらの結果から、国内において「小児適応追加」、「投与量換算表の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）」の一部変更承認申請し、2013 年 8 月に承認された。

### <特発性の慢性蕁麻疹>

蕁麻疹は、新生児から高齢者に認められる皮膚疾患である。日本皮膚科学会による蕁麻疹診療ガイドライン 2011<sup>1)</sup>（以下、日皮会蕁麻疹ガイドライン 2011）では、蕁麻疹は刺激誘発型と原因不明の特発性に分類され、このうち特発性の蕁麻疹は発症期間により、急性と慢性に区別される。特発性の慢性蕁麻疹ではそう痒と膨疹がほぼ毎日認められ、患者は正常な日常・社会生活をおくることができず、QOL が著しく低下する。また、特発性の慢性蕁麻疹の症状の発現は予測できないため、患者は強い不安感や抑うつ、睡眠障害等精神的な負荷を訴えることが多くなる。血管性浮腫を併発する場合には疾患の負荷は一層大きくなる。



国内外の蕁麻疹ガイドライン（日皮会蕁麻疹ガイドライン 2011 及び EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO ガイドライン 2017）で推奨される特発性の慢性蕁麻疹の第一選択薬は第二世代ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬（H1AH）である。しかし、第二世代 H1AH による治療を受けている患者でも、全体としておよそ半数はいまだ十分な症状の改善が得られていない<sup>2)</sup>。さらに、2017 年 3 月までのところ、国内では、第二世代 H1AH に効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者に対し、安全に投与でき、かつ高い臨床効果が期待できる治療は存在しない。

オマリズマブ（遺伝子組換え）は、特発性の慢性蕁麻疹の既存治療薬のいずれとも異なる新規の薬理作用機序を有する。2007 年の難治性の慢性特発性蕁麻疹患者に対するオマリズマブ（遺伝子組換え）の効果を示した症例報告<sup>3)</sup> 及び 2008 年に報告された 2 つの医師主導試験成績<sup>4)</sup> を踏まえ開発が開始され、欧州及び米国では慢性特発性蕁麻疹（chronic spontaneous/idiopathic urticaria、CSU/CIU）の効能又は効果でそれぞれ 2014 年 2 月及び 3 月に承認を取得し、CSU/CIU に関連する効能又は効果では世界 80 カ国以上で承認されている（2019 年 3 月現在）。本邦においては外国でのオマリズマブ（遺伝子組換え）の慢性蕁麻疹に対する開発経緯を踏まえ、特発性の慢性蕁麻疹に対する日本及び韓国での国際臨床試験を実施し、2017 年 3 月に「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）」の適応を取得した。

#### ※特発性の慢性蕁麻疹の定義

日皮会蕁麻疹ガイドライン 2011 では、蕁麻疹は特発性蕁麻疹と刺激誘発型の蕁麻疹に分類され、特発性蕁麻疹はさらに、発症後の期間によって急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹に分けられる。日皮会蕁麻疹ガイドライン 2011 によれば、特発性の慢性蕁麻疹は「直接的原因なく自発的に膨疹が出現するもののうち、発症後 1 ヶ月以上経過したもの」と定義される。

一方、欧米の EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO ガイドライン 2013 では、特発性の慢性蕁麻疹と同じ疾患概念は慢性特発性蕁麻疹と呼ばれ、その定義は「特定の原因なく自発的に出現する蕁麻疹が 6 週間以上持続するもの」とされている<sup>5)</sup>。

#### <季節性アレルギー性鼻炎>

花粉症は、植物花粉によって誘因され、国内の花粉症の有病率は 29.8%と高い。重症又は最重症の花粉症患者の中には、既存治療により十分な治療効果が認められないことにより、鼻症状・眼症状・全身症状に悩まされ、QOL や労働生産性が著しく低下する患者が一定数存在する。花粉症の有病率が高いこともあり、ひいては社会全体が経済的にも多大な損失を被ることになる。したがって、これらの患者で花粉症の鼻症状及び眼症状を改善することにより、QOL や労働生産性も改善することができる新たな治療法が望まれている。

ノバルティス社は、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患者を対象に、標準治療にオマリズマブを上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検証することを目的とした、国内第 III 相試験（F1301 試験）を計画・実施した。F1301 試験の結果、既存治療で効果不十分な重症又は最重症のスギ花粉症患者に対して、オマリズマブ群は、鼻症状、眼症状、QOL、労働生産性のいずれもプラセボ群に比べて改善させ、安全性及び忍容性も良好であることが明らかになった。また、F1301 試験の成績から、これまでに特定されているリスク以外に新たに特定されたオマリズマブのリスクはなかった。

IgE の定常領域に結合するオマリズマブは、抗原特異性にかかわらずアレルギーカスケードの初期反応を阻害する新規作用機序を有することから、花粉抗原によらず既存治療により十分な治療効果が認められない患者の新たな治療選択肢となることが期待される。

以上より、既存治療で効果不十分な重症又は最重症の花粉症患者に対するオマリズマブのベネフィットはリスクを上回り、新たな作用機序を有する治療選択肢として臨床的、社会的に意義が高い薬剤であると考え、花粉症の適応症で承認事項一部変更承認申請を行い、2019 年 12 月「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）」の適応を取得した。

＜プレフィルドシリンジ製剤＞

オマリズマブ（遺伝子組換え）は、凍結乾燥製剤として開発されたが、投与前に日局注射用水で溶解する調製操作の必要があるため、より簡便に投与できる剤形としてプレフィルドシリンジ製剤を開発した。

プレフィルドシリンジ製剤は、2009年2月に欧州、2013年8月にオーストラリア、2016年12月にカナダ、2018年12月に米国で承認されており、本邦では2019年3月に製造販売（輸入）承認を取得した。なお、プレフィルドシリンジ製剤は凍結乾燥製剤と同一の有効成分を含有しており、生物学的に同等であると確認されたことから、両剤形の本邦における効能又は効果、用法及び用量は同一である。

なお、気管支喘息（成人）に対し2020年3月に、気管支喘息（小児適応追加及び用法・用量の変更）に対し2021年6月に再審査結果が公表され、有用性が再確認された。

＜自己投与＞

2021年8月11日付官報（号外第184号）の厚生労働省告示第307号および第305号において、それぞれ保険医が投与することができる注射薬および在宅自己注射指導管理料の対象薬剤にオマリズマブ製剤（季節性アレルギー性鼻炎の治療のために使用する場合を除く）を追加し、2021年8月12日から適用されることが告示された。

I-2. 製品の治療学的特性

1. オマリズマブ（遺伝子組換え）は、気管支喘息治療薬として開発され、2017年3月に「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）」の適応が追加された世界初のヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体である。

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

2. オマリズマブ（遺伝子組換え）は、IgE と高親和性受容体（FcεRI）の結合を阻害することにより好塩基球及び肥満細胞の炎症細胞の活性化を抑制する。

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

3. 凍結乾燥製剤であるゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg と、プレフィルドシリンジ製剤であるゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジは同一の有効成分を含有し、生物学的に同等であると確認されたことから、効能又は効果、用法及び用量は同一である。

「V. 治療に関する項目」「VII-1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

4. ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジは、プレフィルドシリンジ製剤であるため、投与前に日局注射用水で溶解する調製操作が不要である。また、投与後には針ガードが自動的にスライドして注射針を覆う。

「IV-1. 剤形」の項参照

5. オマリズマブ（遺伝子組換え）は、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に限る）において、呼吸機能を有意に改善し、喘息増悪を有意に抑制する。

「V-5. 臨床成績」の項参照

6. オマリズマブ（遺伝子組換え）は、特発性の慢性蕁麻疹患者（既存治療で効果不十分な患者に限る）において、蕁麻疹の主症状であるそう痒及び膨疹症状を有意に改善し、QOL を改善する。

「V-5. 臨床成績」の項参照

7. オマリズマブ（遺伝子組換え）は、季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）において、季節性アレルギー性鼻炎の主症状である鼻症状を有意に改善し、眼症状、QOL を改善する。

「V-5. 臨床成績」の項参照

8. 重大な副作用として、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、

舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシー（頻度不明）が認められている。

「Ⅷ-8. 副作用」の項参照

I-3. 製品の製剤学的特性

プレフィルドシリンジ製剤：オマリズマブ（遺伝子組換え）は、凍結乾燥製剤として開発されたが、投与前に日局注射用水で溶解する調製操作の必要があるため、より簡便に投与できる剤形としてプレフィルドシリンジ製剤を開発した。

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I-6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	ゾレアによる治療を受ける患者さま向け投与管理シール（「XⅢ. 備考」参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン オマリズマブ（遺伝子組換え） （販売名：ゾレア皮下注用75mg、ゾレア皮下注用150mg、ゾレア皮下注75mgシリンジ、ゾレア皮下注150mgシリンジ）～季節性アレルギー性鼻炎～ （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	ヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について （令和元年 12 月 11 日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発 1211 第 2 号） 「X-14. 保険給付上の注意」の項参照

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。  
「I-6. RMPの概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

使用上の制限事項：アレルギー性鼻炎については、「X-14. 保険給付上の注意」の項参照

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2021年4月）

1.1 安全性検討項目										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
・ショック，アナフィラキシー	・抗オマリズマブ抗体産生 ・好酸球性多発血管炎肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群 ・血小板減少症 ・寄生虫感染 ・動脈血栓塞栓イベント ・悪性腫瘍	・なし								
1.2 有効性に関する検討事項										
<ul style="list-style-type: none"> <li>・気管支喘息患者における使用実態下での有効性</li> <li>・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</li> </ul>										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>2.医薬品安全監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 [F1401 調査（季節性アレルギー性鼻炎）]</td> </tr> <tr> <td>3.有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>		2.医薬品安全監視計画	通常の医薬品安全監視活動	追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 [F1401 調査（季節性アレルギー性鼻炎）]	3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	なし	<table border="1"> <thead> <tr> <th>4.リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>	4.リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	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
2.医薬品安全監視計画										
通常の医薬品安全監視活動										
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 [F1401 調査（季節性アレルギー性鼻炎）]										
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要										
なし										
4.リスク最小化計画										
通常のリスク最小化活動										
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										

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ゾレア皮下注用 75mg、ゾレア皮下注用 150mg ゾレア皮下注 75mg シリンジ、ゾレア皮下注 150mg シリンジ
(2) 洋名	Xolair for s.c. injection Xolair for s.c. injection syringe
(3) 名称の由来	Xolair は呼吸や喘息と関連した air に、音声学的に相性の良い xol を組み合わせさせた造語
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	オマリズマブ (遺伝子組換え) (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Omalizumab(Genetical Recombination) (JAN)
(3) ステム (s t e m)	ヒト化モノクローナル抗体 : -zumab
II-3. 構造式又は示性式	本質 : ヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体に由来する軽鎖 (C <sub>1048</sub> H <sub>1609</sub> N <sub>278</sub> O <sub>350</sub> S <sub>6</sub> ; 分子量 : 23,895.03)と重鎖(C <sub>2204</sub> H <sub>3389</sub> N <sub>588</sub> O <sub>673</sub> S <sub>15</sub> ; 分子量 : 49,372.00)をコードする DNA の導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質
II-4. 分子式及び分子量	分子量 : 約 149,000
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	該当しない
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	IGE025A、E25、rhuMAb-E25、GN1560

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状      ズレア皮下注用 75mg、ズレア皮下注用 150mg 無色～微黄色の液  
 ズレア皮下注 75mg シリンジ、ズレア皮下注 150mg シリンジ 無色～微褐色の液
- (2) 溶解性            該当資料なし
- (3) 吸湿性            該当資料なし
- (4) 融点(分解点)、  
 沸点、凝固点      該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数   該当資料なし
- (6) 分配係数         該当資料なし
- (7) その他の主な示性値      ズレア皮下注用 75mg 及び 150mg  
 pH : 5.7~6.4  
 ズレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジ  
 pH : 5.8~6.2

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

ズレア皮下注用 75mg 及び 150mg

試験	温度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	55mLステンレス製タンク	60ヵ月	60ヵ月まで規格内であった。
加速条件での安定性試験	5℃	55mLステンレス製タンク	1ヵ月	1ヵ月まで規格内であった。
	37℃	5mLガラスバイアル	18及び32日間	性状及びpHには変化を認めなかったが、類縁物質に変化を認めた。また、生物学的活性の低下を認めた。
凍結解凍反復試験	-20℃及び5℃で凍結解凍操作3回	55mLステンレス製タンク	—	3回までの凍結解凍の反復は、オマリズマブ（遺伝子組換え）の品質に影響を及ぼさなかった。

測定項目：性状、pH、類縁物質、含量及び生物学的活性など

ズレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジ

試験	温度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	ハステロイ製容器	60ヵ月	60ヵ月まで規格内であった。
加速試験	5℃	ハステロイ製容器	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった。

測定項目：性状、pH、類縁物質、含量及び生物学的活性など

Ⅲ-3. 有効成分の確認  
試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg

区別：注射剤（用時、日局注射用水で溶解して用いる凍結乾燥注射剤）

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジ

区別：注射剤（ガラスシリンジに溶液を充填したプレフィルドシリンジ製剤  
[コンビネーション製品]）

#### (2) 製剤の外観及び性状

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg

外観：ゾレア皮下注用 75mg ズレア皮下注用 150mg

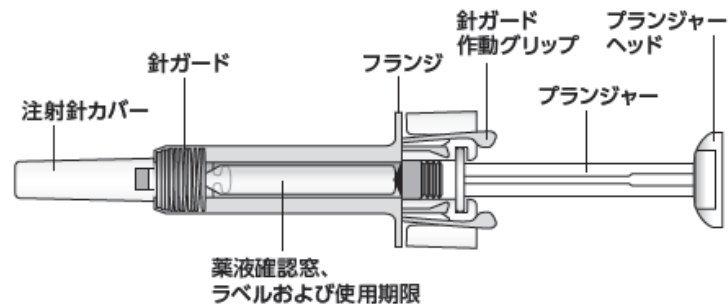


性状：白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジ

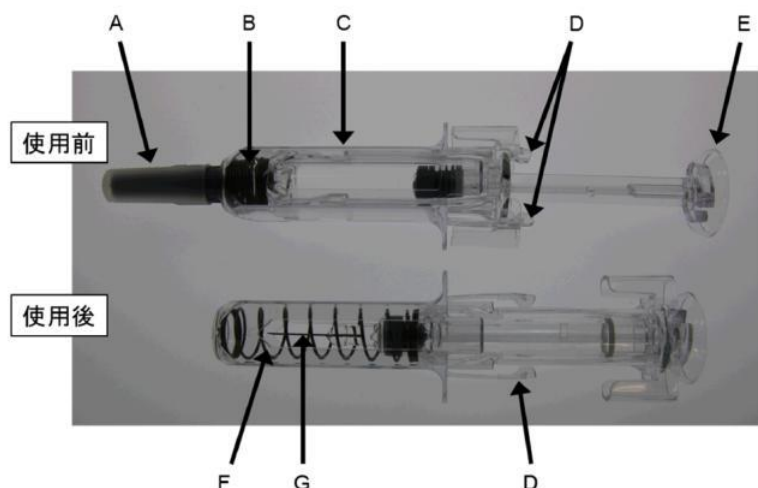
外観：安全装置付き 26G 針付 1mL ガラスシリンジ

#### ゾレア皮下注75mg/150mgシリンジ





使用前後の外観



A : 注射針カバー B : バネ (巻いた状態) C : ニードルガード  
D : 作動クリップ E : プランジャーヘッド F : バネ (伸びた状態)  
G : 注射針

性状：無色～微褐黄色で、澄明又はわずかに混濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg  
pH : 5.8～6.5 (溶解後)  
浸透圧 : 273～455mmol/kg (溶解後)

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジ  
pH : 5.8～6.2  
浸透圧 : 390～470mmol/kg

(5) その他

該当資料なし

## IV-2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分の含量

ゾレア皮下注用 75mg

1バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）129.6mgを含有する。  
ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 0.9mLに溶解した溶液 0.6 mL中に含まれる量は75mgである。\*

ゾレア皮下注用 150mg

1バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）202.5mgを含有する。  
ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 1.4mLに溶解した溶液 1.2mL中に含まれる量は150mgである。\*

ゾレア皮下注 75mg シリンジ

1シリンジ 0.5mL中にオマリズマブ（遺伝子組換え）75.0mgを含有する。

ゾレア皮下注 150mg シリンジ

1シリンジ 1.0mL中にオマリズマブ（遺伝子組換え）150.0mgを含有する。

本剤の有効成分であるオマリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ（遺伝子組換え）の製造工程において、ブタペプトン（胃）を使用している。

※ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg 溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから 75mg 又は 150mg をそれぞれ注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

添加物

ゾレア皮下注用 75mg

1バイアル中に精製白糖 93.1 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.8 mg、L-ヒスチジン 1.2 mg、ポリソルベート 20 0.3 mgを含有する。

ゾレア皮下注用 150mg

1バイアル中に精製白糖 145.5 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.8 mg、L-ヒスチジン 1.8 mg、ポリソルベート 20 0.5 mgを含有する。

ゾレア皮下注 75mg シリンジ

1シリンジ 0.5mL中にL-アルギニン塩酸塩 21.05 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.17 mg、L-ヒスチジン 0.68mg、ポリソルベート 20 0.20mgを含有する。

ゾレア皮下注 150mg シリンジ

1シリンジ 1.0 mL中にL-アルギニン塩酸塩 42.10 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.34mg、L-ヒスチジン 1.37mg、ポリソルベート 20 0.40mgを含有する。

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## IV-4. 力価

該当しない

## IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、荷電異性体など

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg の安定性試験結果

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	6mL容量 無色ガラス バイアル	48ヵ月	48ヵ月まで規格内であった
加速試験	30℃		6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
光安定性試験	725 W/m <sup>2</sup>		8時間	光の影響を受けなかった

測定項目：性状、pH、類縁物質、含量、生物学的活性など

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジの安定性試験結果

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	針付シリンジに充填し、プランジャーストッパー及びリジッドニードルシールドを取り付けたシリンジ製剤	24ヵ月	規格に適合する範囲で類縁物質が増加した
加速試験	25℃/60%RH		6ヵ月	1ヵ月で規格の範囲を超えて類縁物質が増加した
光安定性試験	近紫外線による照射 ≥120万lux·h ≥200W·h/m <sup>2</sup>		—	規格の範囲を超えて類縁物質が増加した

測定項目：性状、pH、類縁物質、含量、生物学的活性など

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg

- ①18 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1 バイアルあたり日局注射用水を 75mg バイアルの場合 0.9mL、150mg バイアルの場合 1.4mL を採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約 1 分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。
- ②次いで約 5 分毎に 5～10 秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。
- ③溶解には約 15～20 分程度を要するが、20 分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40 分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

「VIII-11 適用上の注意」「XIII.その他の関連資料」の項参照

溶解後の安定性：

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg

溶解方法	保存条件	保存期間	結果
75mg バイアルを日局注射用水 0.9mL で溶解	5℃	24時間	24時間まで規格内であった
150mg バイアルを日局注射用水 1.4mL で溶解	5℃	48時間	48時間まで規格内であった
150mg バイアルを日局注射用水 1.4mL で溶解	30℃	24時間	24時間まで規格内であった

これらの結果及び微生物学的安全性を考慮し、直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、8時間以内に使用すること。

IV-8. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg  
該当データなし (本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。他の注射剤との混注は行わないこと。)

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジ  
該当資料なし (他の注射剤との混注は行わないこと。)

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジ  
注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム (ラテックス由来) を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合は、アレルギー反応を起こすおそれがあるので注意すること。 (「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」参照)  
針ガードで針が覆われてしまうのを防ぐため、使用前に針ガード作動クリップに触れないこと。 (「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 包装

ゾレア皮下注用 75mg 1バイアル  
ゾレア皮下注用 150mg 1バイアル  
ゾレア皮下注 75mg シリンジ 1シリンジ  
ゾレア皮下注 150mg シリンジ 1シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg

	容器	ゴム栓	フリップキャップ
ガラスバイアル	ガラス	ブチルゴム	プラ (PP)、金属 (アルミ)

ゾレア皮下注 75mg シリンジ、ゾレア皮下注 150mg シリンジ

26G針付ガラスシリンジ	シリンジ筒：ガラス 注射針：ステンレス ニードルキャップ：スチレンブタジエンゴム リジッドキャップ：ポリプロピレン
プランジャーストッパー	プランジャーストッパー：プロモブチルゴム
安全装置	バネ：ステンレス 本体：ポリカーボネート

IV-11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV-12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

○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）

○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）<sup>注)</sup>

○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）

注) 最適使用推進ガイドライン対象

#### (解説)

ゾレア皮下注 75 mgシリンジ及び 150 mgシリンジは、ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg と同一の有効成分を含有し、生物学的に同等であると確認されたことから、「効能又は効果」は同一とした。（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

#### ○気管支喘息

オマリズマブ（遺伝子組換え）は、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気管支喘息患者を治療する目的で開発され、国内臨床試験において、高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を 2 剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず喘息症状があるアレルギー性気管支喘息患者に対し、既存治療にオマリズマブ（遺伝子組換え）を追加投与することで臨床的有用性が認められている。

#### ○季節性アレルギー性鼻炎

オマリズマブ（遺伝子組換え）は、既存治療で効果不十分な重症又は最重症の花粉症患者に対する治療選択肢として開発され、国内試験において、前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口剤 1 剤以上を投与しても効果不十分な患者であった重症又は最重症の患者に対し、オマリズマブ（遺伝子組換え）を上乗せ投与することで臨床的有用性が認められている。なお、承認審査において花粉抗原の種類を限定せず本剤の有効性が期待できると判断された。

#### ○特発性の慢性蕁麻疹

オマリズマブ（遺伝子組換え）は、標準治療であるヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹に対する治療選択肢としての開発が進められ、国際共同試験において、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者に対し、オマリズマブ（遺伝子組換え）を上乗せ投与することで臨床的有用性が認められている。

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈気管支喘息〉

5.1 高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総 IgE 濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。

症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

##### 成人の場合

- ・喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV<sub>1.0</sub>が予測正常値に対し 80%未満）
- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週 1 回以上夜間症状が観察される

##### 小児の場合

- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週 1 回以上夜間症状が観察される
- ・週 1 回以上日常生活が障害される

##### 〈季節性アレルギー性鼻炎〉

5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬に追加して投与すること。[17.1.5 参照]

- ・原因となる花粉抗原に対して血清特異的 IgE 抗体検査等で陽性を示す
- ・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた



V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈気管支喘息〉

通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mg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。

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

投与量換算表（1回投与量）

4週間毎投与

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

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

2週間毎投与

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

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008mg/kg/[IU/mL]以上（2週間間

隔皮下投与時)又は 0.016mg/kg/[IU/mL]以上(4週間隔皮下投与時)となるよう投与量が設定されている。

#### 〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

ゾレア皮下注75mgシリンジ及び150mgシリンジは、ゾレア皮下注用75mg及び150mgと同一の有効成分を含有し、生物学的に同等であると確認されたことから、「用法及び用量」は同一とした。(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

## (2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

### ＜気管支喘息＞

気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験などでオマリズマブ(遺伝子組換え)の有効性が確認された患者における血清中遊離IgE濃度の平均は25ng/mL未満で、そのレベルまで遊離IgE濃度を低下させるのに必要なオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量が探索された結果、2週間隔では0.008mg/kg/[IU/mL]、4週間隔では0.016mg/kg/[IU/mL]が臨床推奨用量として設定されている。ただし、この臨床推奨用量に個々の患者の投与前総IgE濃度と体重をあてはめて計算するよりも簡便に投与量を見出すため、投与量換算表が作成されており、それにより1回あたりの投与量並びに投与間隔を設定することになっている。

オマリズマブ(遺伝子組換え)は皮下注射製剤であり、その投与に医療機関の受診を必要とするため、まずは4週間隔の投与量換算表が表示されている。

また、オマリズマブ(遺伝子組換え)は年齢によるPK/PDの差異はないことから、年齢別の投与量換算表は設けず、成人及び小児において同一の投与量換算表を設定した。投与対象となる体重の下限については6歳児の平均体重を考慮して20kg以上を設定した。

投与量換算表の対象範囲は体重が20～150kg、初回投与前血清中総IgE濃度が30～1,500IU/mLで、また、1回あたりの投与量については600mg以下と設定され、この範囲に該当しない場合は有効性及び安全性が確認できていないことから、投与対象患者から除外される。

### ＜季節性アレルギー性鼻炎＞

季節性アレルギー性鼻炎は気管支喘息と同じI型アレルギー疾患であり、オマリズマブ(遺伝子組換え)の作用機序は同様である。投与量換算表は、アレルギー性気管支喘息及びアレルギー性鼻炎を含むアレルギー疾患の集団を対象とした臨床試験の結果に基づき作成されたものであり、アレルギー性気管支喘息及びアレルギー性鼻炎の集団間で、オマリズマブ(遺伝子組換え)のPK及びPDに臨床的に重要な差異は認められず<sup>44)</sup>、国内第Ⅲ相試験(F1301試験)は気管支喘息と同一の投与量換算表を用いて実施された。以上の理由から、季節性アレルギー性鼻炎の用法及び用量は気管支喘息と投与対象年齢を除き同一と設定された。

### ＜特発性の慢性蕁麻疹＞

オマリズマブ(遺伝子組換え)の固定用量150mg又は300mgを4週間隔で投与した国際共同第Ⅲ相試験(E2306試験)の結果、オマリズマブ(遺伝子組換え)150mg及び300mgの有効性はプラセボに比べて優れていることが検証された。用量の増加による有害事象発現率の増加は認められず、オマリズマブ(遺伝子組換え)300mgの有効性は150mgよりも高く、かつ確実であると考えられたため、特発性の慢性蕁麻疹患者に対する用法及び用量は、1回300mgを4週間毎に投与することとした。

固定用量の妥当性に関しては、慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした外国第Ⅲ相試験(Q4881g、Q4882g、Q4883g試験)から得られた母集団PK/PDモデル及びPK-有効性モデルを用い、「固定用量(150mg、300mg)」「体重による用量調節」「体重とベースラインIgE濃度による用量調節」が有効性(Week12の週間そう痒スコアの変化量及び完全寛解の割合)のばらつき(個体間変動)に及ぼす影響をシミュレーションにより検討した。その結果、「体重による用量調節」「体重とベースラインIgE濃度による用量調節」のいずれも、固定用量に比べて有効性のばらつきを臨床的に意味のある程度には改善(減少)しな



かった。したがって、特発性の慢性蕁麻疹患者に対する体重とベースライン IgE 濃度による用量調節は不要で、固定用量による投与が適切と判断した。

#### V-4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎〉

- 7.1 投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。
- 7.2 本剤投与中に大幅に体重が変化した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。
- 7.3 本剤投与により IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総 IgE 濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後 1 年間は血清中総 IgE 濃度の上昇が持続する可能性があるため、1 年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総 IgE 濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が 1 年以上の場合は、血清中総 IgE 濃度を再測定してもよい。[12. 参照]
- 7.4 本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

##### (解説)

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジは、ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg と同一の有効成分を含有し、生物学的に同等であると確認されたことから、「用法及び用量に関連する注意」は同一とした。（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

- 7.1 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重を基に決定する必要があることを注意喚起するとともに、血清中総 IgE 濃度及び体重が、投与量換算表に該当しない患者に対しては有効性及び安全性が確認できていないことから投与を避けるべきである。
- 7.2 オマリズマブ（遺伝子組換え）のクリアランスや分布容積に対する体重の影響についての検討結果から、体重に応じて投与量を決定することにより、すべての患者について同様の全身曝露が達成されることが確認されている。もし被験者に体重の大幅な増加が認められた際には、オマリズマブ（遺伝子組換え）の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量換算表に照らした際に、先に決定された投与量、投与間隔と異なるセルに該当するようになった場合には、投与量・投与間隔を再設定することを検討する。特に小児では成長に伴う体重増加が予測され、少なくとも 1 年に 1 回程度の体重測定により、投与量換算表の体重区分が変更となる体重変動を特定できると考えられる。体重を測定し、体重増加により投与量換算表の体重区分が変更となる場合には、オマリズマブ（遺伝子組換え）の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量並びに投与間隔を再設定することを検討する。体重区分が変更となる体重増加があり、加えて喘息のコントロール状況\*が悪化しオマリズマブ（遺伝子組換え）の効果減弱が疑われる場合には、投与量並びに投与間隔の再設定を行う。その際、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与後は IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が見かけ上上昇するため、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与中に測定した血清中総 IgE 濃度を投与量並びに投与間隔の再設定に用いることができない。したがって、再設定する投与量並びに投与間隔は、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与中に測定した血清中総 IgE 濃度ではなく、最初の用量設定時に得られた血清中総 IgE 濃度と再設定時の体重を投与量換算表にあてはめて決定する。  
\* 喘息のコントロール状況は、「喘息発作や喘息症状」「睡眠・運動などの日常生活の制限」「発作治療薬の使用状況」「呼吸機能」に基づき総合的に評価する。
- 7.3 オマリズマブ（遺伝子組換え）投与後、オマリズマブ（遺伝子組換え）が血中遊離 IgE と複合体を形成する。この複合体の消失半減期は IgE の消失半減期より長いいため、結果として、血清中総 IgE 濃度が増加するが、遊離

IgE 量の増加を意味するものではないため、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与中に再測定した血清中総 IgE 濃度に基づいて投与量を再設定すべきではない。また、オマリズマブ（遺伝子組換え）の投与中止後オマリズマブ（遺伝子組換え）が血中から消失し、血清中総 IgE 濃度（測定値）がオマリズマブ（遺伝子組換え）の影響を受けなくなるのは約 1 年後であることが海外臨床試験において示されている。このため、投与中止後 1 年未満にオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総 IgE 濃度に基づいて用量を設定する必要がある。投与中断期間が 1 年以上の場合は、血清中総 IgE 濃度を再測定し、用法及び用量を再設定することが可能である。

- 7.4 国内外の臨床試験において、喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善後にオマリズマブ（遺伝子組換え）を減量した場合の影響について結論は出されていないが、オマリズマブ（遺伝子組換え）を投与中止した場合には、通常、遊離 IgE 濃度及び症状が治療前の状態に戻る事が海外試験において示されている。投与量の設定は初回投与前の血清中 IgE 濃度及び体重に基づき投与量換算表で行うこととなっており、喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善が認められたとしてもそれによる投与量変更は行わない。

#### 〈気管支喘息〉

7.5 用法及び用量どおり、16 週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。

#### （解説）

炎症細胞に対する分子生物学的効果から、オマリズマブ（遺伝子組換え）の最大効果を得るために 12～16 週の投与期間が必要であると考えられた。気管支喘息患者を対象とした臨床試験では、朝の PEF（ピークフロー値）や FEV<sub>1.0</sub>（1 秒量）の推移、喘息増悪発現までの時間分析及び喘息症状の改善、呼吸機能の改善において、投与 12～16 週後に最大効果が認められた。従って、気管支喘息に対するオマリズマブ（遺伝子組換え）継続の妥当性の判断は、治療開始後 16 週時点での治療効果に基づいて行い、16 週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないこと。

#### 〈季節性アレルギー性鼻炎〉

7.6 本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の 12 週以降の使用経験は無いため、12 週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。[15.1.5、17.1.5、18.2 参照]

#### （解説）

季節性アレルギー性鼻炎に限った注意として、季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期に、症状が発現した後速やかに本剤の投与を開始することが望ましいことから 7.6 を設定した。また、日本人を対象とした臨床試験において本剤の 12 週以降の使用経験は無いため、12 週以降も継続する場合は、治療継続の可否を慎重に検討すること。

#### 〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.7 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の 12 週以降の使用経験は無いため、12 週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、12 週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。[15.1.6、17.1.6 参照]

#### （解説）

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジは、ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg と同一の有効成分を含有し、生物学的に同等であると確認されたことから、「用法及び用量に関連する注意」は同一とした。（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照）

特発性の日本人慢性蕁麻疹患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（E2306 試験）におけるオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与期間は 12 週間であり、日本人患者に

においては12週以降の有効性及び安全性に関する成績は得られていない。オマリズマブ（遺伝子組換え）投与を12週以降も継続する場合には、治療継続の要否を慎重に検討すること。

## V-5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### <気管支喘息>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国内第I相	1101	健康成人男子72例（日本人）	単盲検、プラセボ対照、並行群間比較	安全性PK	75、150、300、375mg単回投与、皮下投与	◎
国内外共同第I相	2206	健康成人男子51例（日本人20例、白人31例）	非盲検、並行群間比較	PK	150mg単回投与、皮下投与	
海外第I相	Q0572g	血清IgE低値で疾患歴なし又は中高値で疾患歴ありの77例	無作為割付、非盲検	安全性PK	用量漸増、単回投与	○
海外第I相	Q0626g	中等症～重症アレルギー性喘息患者21例	単盲検、プラセボ対照	安全性PK	反復皮下、静脈内投与	○
	Q0637g	中等症～重症アレルギー性喘息患者12例	単盲検、プラセボ対照	安全性PK	反復皮下、静脈内投与	○
海外第II相	Q0716g	軽症アレルギー性喘息患者33例	無作為割付、単盲検	安全性PK	ネブライザー吸入	○
海外第I相	Q0723g	軽症～中等症気管支喘息患者46例	非盲検	安全性PK	皮下投与： 0.014mg/kg/[IU/mL]（4回） 静脈内投与： 0.007mg/kg/[IU/mL]（2回） 0.014mg/kg/[IU/mL]（3回）	○
海外第I相	Q0619g	アレルギー性喘息又はアレルギー性鼻炎患者25例	非盲検	安全性PK	皮下投与：0.015、0.05、0.15mg/kg 静脈内投与0.5mg/kg	○
海外第I相	Q0673g	通年性アレルギー性鼻炎患者47例	無作為割付、非盲検、2期クロスオーバー	安全性PK	用量漸増・漸減	◎
海外第III相	2203	IgE高値の健康成人・アレルギー性喘息・アレルギー性鼻炎患者87例	無作為割付、非盲検、並行群間比較	安全性PK	単回投与、皮下投与： 150～750mg（総IgE濃度と体重により決定）	○
海外第II相	Q0624g	季節性アレルギー性鼻炎患者240例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性安全性PK	静脈内投与：0.5mg/kg(8回)、0.3mg/kg（初回） 0.15mg/kg（2回目以降） 皮下投与：0.15mg/kg静脈内投与（初回）0.15mg/kg（2回目以降）	◎
国内第III相	1304	中等症～重症気管支喘息患者327例（日本人）	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性安全性PK	皮下投与、投与量換算表	◎
海外第II相	Q0630g	軽症アレルギー性喘息患者20例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性安全性PK	静脈内投与：2.0mg/kg（初回）1.0mg/kg（2回目以降）	◎
	Q0634g	軽症アレルギー性喘息患者19例	単施設、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性安全性PK	静脈内投与0.5mg/kg	◎
海外第II相	Q0694g	中等度～重症アレルギー性喘息患者317例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性安全性PK	静脈内投与0.007、0.014mg/kg/[IU/mL] 静脈内投与0.003、0.006mg/kg/[IU/mL]	◎
海外第III相	2306	重症アレルギー性喘息患者482例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性安全性PK	皮下投与、投与量換算表	○
	2306F	2306試験の継続試験434例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性安全性PK	治験薬投与なし	○

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
海外第Ⅲ相b	2304	中等症～重症アレルギー性喘息＋通年性アレルギー性鼻炎患者405例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	2304F	2304試験の継続試験381例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	治験薬投与なし	○
海外第Ⅲ相	008C	中等症～重症アレルギー性喘息患者525例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	◎
	008E	008C試験の継続試験460例	二重盲検、プラセボ対照	安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	008F	008E試験の継続試験471例	安全性を確認するための追跡調査	安全性 PK	治験薬投与なし	○
	009C	中等症～重症アレルギー性喘息患者546例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	◎
	009E	009C試験からの継続試験483例	二重盲検	安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	009F	009E試験の継続試験487例	安全性を確認するための追跡調査	安全性 PK	治験薬投与なし	○
海外第Ⅲ相	011C	重症アレルギー性喘息患者341例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	011E1	011C試験からの継続試験222例	非盲検	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	011E2	011E1試験からの継続試験178例	非盲検	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	011E3	011E2試験からの継続試験118例	非盲検	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	011F	011試験の継続試験320例	二重盲検	有効性 安全性 PK	治験薬投与なし	○
海外第Ⅲ相	010C	中等症～重症小児アレルギー性喘息患者334例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	010E	010C試験の継続投与試験309例	非盲検	安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	010E1	010C試験の追跡調査188例		安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
	010E1F	010E1試験を完了した患者94例		安全性 PK	治験薬投与なし	○
	010F	010E試験を完了した患者304例		安全性	治験薬投与なし	○
海外第Ⅲ相	0112	軽症アレルギー性喘息患者45例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
海外第Ⅲ相	2303	アレルギー性喘息患者又は通年性アレルギー性鼻炎患者137例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
海外第Ⅲ相	Q2143g	中等症～重症持続型喘息患者1841例	無作為割付、非盲検、標準治療対照	有効性 安全性	皮下投与、投与量換算表	○
	Q2195g	Q2143試験の継続投与試験609例	非盲検	安全性	皮下投与、投与量換算表	○
	Q2461g	Q2143試験の継続投与試験501例	非盲検	安全性	皮下投与、投与量換算表	○
海外第Ⅲ相	IA04	中等症～重症アレルギー性喘息患者312例	無作為割付、非盲検、標準治療対照	有効性 安全性	皮下投与、投与量換算表	○

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
b	IA04E1	IA04試験の継続試験131例	非盲検	安全性PK	皮下投与、投与量換算表	○
	IA04E2	IA04E1試験の継続試験95例	非盲検	安全性PK	皮下投与、投与量換算表	○
国内第Ⅲ相	1307	中等症～重症気管支喘息患者133例（日本人）	非盲検、非対照	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	◎
国内第Ⅲ相	1301	中等症～重症気管支喘息患者3例（日本人）	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較（申請適応症を対象とした中止試験）	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
国内第Ⅲ相	1303	中等症～重症季節性アレルギー性鼻炎患者（日本人）98例	無作為割付、二重盲検、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	◎
	1306	スギ花粉に誘発される季節性アレルギー性鼻炎患者（日本人）34例	非盲検	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	◎
国内第Ⅲ相	1305	スギ花粉に誘発される季節性アレルギー性鼻炎患者（日本人）307例	無作為割付、二重盲検、実薬対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表 対照：トシル酸スプラタスト（1回100mgを1日3回経口投与）	◎
海外第Ⅱ相b	006	ブタクサ花粉による季節性アレルギー性鼻炎患者529例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与300mg、皮下投与150mg、皮下投与50mg（いずれも、血清中IgE濃度に応じて3週間隔又は4週間隔で投与）	◎
	006E	006試験からの継続試験287例	非盲検	有効性 安全性 PK	皮下投与、300mg（血清中IgE濃度に応じて3週間隔又は4週間隔で投与）	○
海外第Ⅲ相	007	カバノキ花粉による季節性アレルギー性鼻炎患者251例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、300mg（血清中IgE濃度に応じて3週間隔又は4週間隔で投与）	◎
海外第Ⅲ相	0114	中等症～重症通年性アレルギー性鼻炎患者289例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○
海外第Ⅲ相b	D-01	カバノキ及びイネ科植物誘発性季節性アレルギー性鼻炎患者222例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表 カバノキ又はイネ科植物の花粉に対する減感作療法を併用	○
海外第Ⅳ相	2416	重症アレルギー性喘息1例	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 中止	有効性 安全性 PK	皮下投与、投与量換算表	○

◎：評価資料 ○：参考資料

#### <小児適応の追加と投与量換算表の変更>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
海外第Ⅳ相	2208	中等症又は重症アレルギー性喘息患者32例	非盲検	安全性 PK	450、525、600mg2週間隔皮下投与	◎
海外第Ⅳ相	2210	アレルギー性喘息患者60例	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	Group1 225、300、375mg2週間隔 150、300mg4週間隔 プラセボ Group2 450、525、600mg2週間隔 Group3 225、300、375mg2週間隔 皮下投与	◎
海外第Ⅲ相	IA05	コントロール不十分な中等症～重症のアレルギー性の小児喘息患者627例	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	225、300、375mg2週間隔 75、150、225、300mg4週間隔 プラセボ 皮下投与	◎

	IA05F U	IA05試験の追跡調査572例	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	休業	○
海外 第Ⅲ相	010C	吸入ステロイドによる治療を日常的に要するアレルギー性の小児喘息患者334例	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性 安全性 PK	225、300、375mg2週間隔 150、300mg4週間隔 プラセボ 皮下投与	◎
	010E	010C試験の継続試験309例	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	安全性 PK	225、300、375mg2週間隔 150、300mg4週間隔 皮下投与	◎
	010E1	010C及び010E試験の継続試験103例	非盲検	安全性 PK	225、300、375mg2週間隔 150、300mg4週間隔 皮下投与	◎
海外 第Ⅱ相	Q4577 g	ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬で治療中の難治性慢性特発性蕁麻疹患者90例	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定	有効性 安全性 PK	75、300、600mg単回 プラセボ 皮下投与	◎
国内 第Ⅲ相	B1301	小児喘息患者38例（日本人）	非盲検、非対照	有効性 安全性 PK	225、300、375mg2週間隔 75、150、225、300mg4週間隔 皮下投与	◎
海外 第Ⅲ相	Q2736 g	アレルギー性喘息患者24例	非盲検	安全性	225、300、375mg2週間隔 150、300mg4週間隔 皮下投与	○
海外 第Ⅱ相	Q2788 g	ピーナッツアレルギー患者45例	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 中止試験	有効性 安全性	225、300、375mg2週間隔 75、150、225、300mg4週間隔 プラセボ 皮下投与	○
	Q3623 g	Q2788g試験を完了又は試験中止まで参加していた患者11例	二重盲検、プラセボ対照、経口食物負荷試験	有効性 安全性	225、300、375mg2週間隔 75、150、225、300mg4週間隔 皮下投与	○

◎：評価資料 ○：参考資料

### <特発性の慢性蕁麻疹>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
海外 第Ⅱ相	E2201 ※	H1AHに効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者30例、健康被験者10例	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	有効性 安全性 PK	300mg4週間隔、皮下投与	○
海外 第Ⅱ相	Q4577 g	H1AHに効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者90例	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、用量設定	有効性 安全性 PK	600mg 300mg 75mg 単回投与、皮下投与	○
国際共同 第Ⅲ相	E2306	H1AHに効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者218例（日本人105例）	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	有効性 安全性 PK	300mg 150mg 4週間隔、皮下投与	◎
海外 第Ⅲ相	Q4881 g	H1AHに効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者319例	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	有効性 安全性 PK	300mg 150mg 75mg 4週間隔、皮下投与	○
海外 第Ⅲ相	Q4882 g	H1AHに効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者323例	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	有効性 安全性 PK	300mg 150mg 75mg 4週間隔、皮下投与	○
海外 第Ⅲ相	Q4883 g	H1AH + H2AH and/or LTRA に効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者336例	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	有効性 安全性 PK	300mg 4週間隔、皮下投与	○
国内 第Ⅲ相	B1301 E1	小児アレルギー性喘息患者38例	多施設共同、非盲検、非対称、長期投与	有効性 安全性 PK	75~375mg 2又は4週間隔、皮下投与	○
海外 第Ⅲb 相	ADE0 5	H1AHに効果不十分な甲状腺ペルオキシダーゼに対するIgE陽性慢性蕁麻疹患者49例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	有効性 安全性	75~375mg 2又は4週間隔、皮下投与	○

◎：評価資料 ○：参考資料  
 ※薬力学の評価に用いた臨床試験

<季節性アレルギー性鼻炎>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国内第Ⅲ相	F1301	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 337 例	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	有効性 安全性 PK	オマリズマブ又はプラセボ 75~600mg 2又は4週間隔皮下投与	◎
国内第Ⅱ相	A1303	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 100 例	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	有効性 安全性 PK	オマリズマブ又はプラセボ 150~375mg 2又は4週間隔皮下投与	○
国内第Ⅲ相	A1305	中等症又は重症季節性アレルギー性鼻炎患者 308 例	多施設共同、ランダム、二重盲検、実薬対照ダブルブリンダー、並行群間比較	有効性 安全性 PK	オマリズマブ又はプラセボ 150~375mg 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100mg1日3回 経口投与	○
国内第Ⅲ相	A1306	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 34 例	多施設共同、非盲検、非対照	有効性 安全性	オマリズマブ150~375mg 2又は4週間隔皮下投与	○

◎：評価資料 ○：参考資料

<ゾレア皮下注 75mg シリンジ及びゾレア皮下注 150mg シリンジ剤形追加>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	資料区分
海外第Ⅳ相	C2101	健康被験者、軽症～中等症のアレルギー性喘息患者、並びに季節性及び通年性の鼻炎患者180例	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較	生物学的同等性 PD	◎
海外第Ⅲ相	A2204	健康被験者、軽症～中等症のアレルギー性喘息患者、並びに季節性及び通年性の鼻炎患者155例	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較	PK/PD	○
海外第Ⅳ相	A2204E1	A2204からの継続試験40例	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較	PK/PD	○
海外第Ⅱ相	Q4160g (AQUA 試験)	アレルギー性喘息患者61例	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	PD 安全性	○
海外第Ⅲ相	C2303	アレルギー性喘息患者155例	多施設共同、非対照	免疫原性 安全性	○

◎：評価資料 ○：参考資料

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）、○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）、○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）」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

気管支喘息（成人、1101 試験）<sup>13)</sup>

日本人健康成人男性 72 例を 18 例ずつ 4 投与量群（75mg 群、150mg 群、300mg 群、375mg 群）に分け、それぞれ 12 例にオマリズマブ（遺伝子組換え）、6 例にプラセボを単回皮下投与し、忍容性の検討を行った。有害事象（自覚症状）は、オマリズマブ（遺伝子組換え）群で 48 例中 18 例（37.5%）に 60 件、プラセボ群で 24 例中 11 例（45.8%）に 40 件認められた。主な事象としては、咳嗽、鼻漏、咽頭痛などの「呼吸器・胸郭および縦隔障害」が最も多く、オマリズマブ（遺伝子組換え）群及びプラセボ群にそれぞれ 48 例中 15 例（31.3%）及び 24 例中 7 例（29.2%）に発現した。続いて熱感、倦怠感などの「全身障害および投与局所様態」がそれぞれ 4 例（8.3%）及び 2 例（16.7%）に、腹痛、下痢などの「胃腸障害」が 4 例（8.3%）及び 2 例（8.3%）に発現した。有害事象の発現頻度及び発現時期は両群で大きな違いは

なかった。重篤な有害事象はオマリズマブ（遺伝子組換え）群の1名（75mg、皮疹及びそう痒感）に認められたが、薬物投与により症状は消失した。臨床検査値異常変動はオマリズマブ（遺伝子組換え）群で39例（81.3%）に86件、プラセボ群で19例（79.2%）に44件認められ、オマリズマブ（遺伝子組換え）群の異常変動は臨床的に問題となるものではなかった。オマリズマブ（遺伝子組換え）に対するアレルギー反応試験で、プリックテストでは全例が陰性であったが、皮内テストでオマリズマブ（遺伝子組換え）群の1例（300mg群）が陽性を示したものの、当該被験者に有害事象の発現はなかった。なお、投与後84日目までに実施したオマリズマブ（遺伝子組換え）に対する抗体（免疫原性）検査では、全例がすべての時点で陰性であった。これより、オマリズマブ（遺伝子組換え）単回皮下投与時の375mgまでの忍容性は良好と考えられた。

## 2) 反復投与試験

### 季節性アレルギー性鼻炎 国内第Ⅲ試験（F1301試験、PK/PD）

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、オマリズマブ（遺伝子組換え）群（n=161）又はプラセボ群（n=175）を4週又は2週間隔で反復皮下投与し、規定評価来院日Day 1（投与前）、Day 29（トラフ）、Day 57（トラフ）及びDay 85（トラフ）、並びに治験薬最終投与から24週後のDay 225 又はDay 239 における血清中オマリズマブ濃度、遊離及び総IgE濃度を検討した。

オマリズマブ（遺伝子組換え）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。

### 血清中オマリズマブ、遊離IgE及び総IgE濃度（F1301試験、PK Set）

	規定評価来院日	オマリズマブ群		プラセボ群	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
オマリズマブ濃度 (µg/mL)	Day 1, 投与前 <sup>a)</sup>	161	0.00 (0.00)	-	-
	Day 29	159	42.6 (34.7)	-	-
	Day 57	158	54.1 (42.3)	-	-
	Day 85	161	66.3 (49.0)	-	-
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
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)

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2ng/mL、血清中総IgE濃度は4.84ng/mL

定量上限：血清中オマリズマブ濃度は1mg/mL、血清中遊離IgE濃度は150ng/mL、血清中総IgE濃度は12.1 µg/mL



### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 気管支喘息

##### 海外臨床試験<sup>15)</sup> (外国人のデータ)

オマリズマブ（遺伝子組換え）は血清中遊離 IgE 濃度を減少させて薬効を示すことから、用量設定のために投与量と臨床効果と血清中遊離 IgE 濃度の関連性が臨床試験にて検討された。アレルギー性喘息を対象にした Q0630g 試験、Q0634g 試験、Q0694g 試験、そして適応外であるが同じアレルギー疾患である季節性アレルギー性鼻炎に対する Q0624g 試験、006 試験及び通年性アレルギー性鼻炎患者に対する Q0673g 試験にて、血清中遊離 IgE 濃度が 25ng/mL 以下まで抑制された場合に十分な臨床効果が得られており、目標血清中遊離 IgE 濃度を 25ng/mL 以下とし、それを得るための至適用量として皮下投与 0.008 mg/kg/[IU/mL]/2 週間が選択された。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）、○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）、○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）」である。

#### 2) 季節性アレルギー性鼻炎

該当資料なし

3) 特発性の慢性蕁麻疹  
海外第Ⅱ相試験 (Q4577g 試験)<sup>16)</sup> (外国人のデータ)

目的	ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬 (H <sub>1</sub> antihistamine、H1AH) で効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者を対象にオマリズマブ (遺伝子組換え) の有効性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	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、用量設定試験
対象	H1AH で効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者(12 歳以上75 歳以下) 90例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 歳から75 歳までの男女 (ドイツは18 歳から75 歳)</li> <li>・ スクリーニング時にH1AH による治療にもかかわらず7 日間のうち3 日超、そう痒感及び蕁麻疹が6 週間超継続している慢性特発性蕁麻疹と診断された患者)</li> <li>・ 慢性特発性蕁麻疹と診断されてから3 ヶ月超が経過している患者</li> <li>・ H1AH を継続して服用しているにもかかわらず、ランダム化時 (Week 0、Day 0) の患者日誌に基づく Urticaria Activity Score(UAS)7 が12 以上の患者</li> <li>・ 明らかな原因又は誘因が特定されない蕁麻疹患者 (主症状が物理性蕁麻疹に由来しないこと)</li> </ul>
用法及び用量	オマリズマブ (遺伝子組換え) 600 mg、300 mg、75 mg、又はプラセボを単回皮下投与した。
被験者数	ランダム化被験者数: オマリズマブ (遺伝子組換え) 600mg群21 例、300mg群25 例、75mg群23 例、プラセボ群21 例
投与期間	スクリーニング期: 1 週間、導入期: 1 週間以内、投与期: 4 週間、追跡調査期: 12 週間
評価項目	主要評価項目: Week 4 (Day 21~27) の患者日誌に基づく UAS7 のベースラインからの変化量
解析手法	主要評価項目の解析手法 ランダム化前1 週間のUAS7 をベースラインとし、van Elteren検定 (層別Wilcoxon検定) を用いて体重で層別 (80 kg未満、80 kg 以上) して解析した。すべての投与群間に対して対比較を同時に実施した。
被験者の内訳	81 例が投与期を完了し、71例が試験を完了した。19 例 (オマリズマブ (遺伝子組換え) 600mg群5 例、300mg群2 例、75mg群6 例、プラセボ群6 例) が試験を中止した。全体で最も多かった試験中止理由は、原疾患増悪であった。ベースラインのUAS7 (平均値) は、投与群間で差がみられ、プラセボ群 (31.03) が最も高く、オマリズマブ (遺伝子組換え) 600mg群 (26.79) が最も低かった。 年齢の平均値は40.8 歳で、女性が67.8%を占めた。人種別では、白人が83.3%を占めた。体重の平均値は81.0 kg で、80 kg 以上の被験者の割合は43.3%であった。人口統計学的データに投与群間で不均衡はなかった。
有効性の結果	Week 4 のUAS7 は、すべての投与群でベースラインに比べて低下した。Week 4 のUAS7 のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べてオマリズマブ (遺伝子組換え) 600 mg、300 mg、75 mg 群でいずれも大きく、このうち600 mg 群 (平均値-14.56、以下同様) 及び300 mg 群 (-19.93) はプラセボ群 (-6.91) に比べていずれも有意差がみられた (600 mg 群: p = 0.0473、300 mg 群: p = 0.0003、van Elteren 検定)。
安全性の結果	投与期の副作用の発現率は、オマリズマブ (遺伝子組換え) 600 mg 群で0.0%、300 mg 群で0.0%、75mg群で4.3% (1/23 例)、プラセボ群で14.3% (3/21) であった。いずれかの投与群で2 例以上に報告された事象はなかった。

注) 本剤の特発性の慢性蕁麻疹に対する承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはオマリズマブ (遺伝子組換え) として1回 300mg を4 週間毎に皮下に注射する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジは、ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg と同一の有効成分を含有し、生物学的に同等であると確認されたことから、凍結乾燥製剤と「効能又は効果」「用法及び用量」を同一とし、新たな有効性を評価する試験は実施していない。以下に凍結乾燥製剤承認時に実施した試験を示す。(「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

1) 気管支喘息  
① 国内成人臨床試験 (1304 試験)<sup>7)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為割付、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	中等症から重症のアレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬 1 剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）315 例
登録基準	<p>(1) 文書による同意取得が可能な 20～75 歳の外来患者（同意取得時）</p> <p>(2) JGL1998 改訂版の重症度の分類により中等度持続型あるいは重症持続型と診断され、かつ気管支喘息の罹病歴が 1 年以上ある患者（同意取得時）</p> <p>(3) 前観察期開始前 3 ヶ月以上、喘息管理のための治療薬として BDP800<math>\mu</math>g/日（あるいは相当量）以上の吸入ステロイド薬を使用し、さらに 1 剤以上（経口ステロイド、<math>\beta_2</math> 刺激薬、徐放性テオフィリン薬、ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキササン A<sub>2</sub> 阻害・拮抗薬のいずれか 1 剤以上。ただし、レスキュー薬としての短時間作用型吸入 <math>\beta_2</math> 刺激薬を除く）を使用している患者。ただし、前観察期開始 1 ヶ月前から喘息管理のための治療薬の種類及び用法・用量の変更がなかった患者</p> <p>(4) 症状コントロールが不十分な患者（前観察期において次のいずれかに該当する患者）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・喘息症状により夜間眠れない（1 日以上/週）</li> <li>・喘息症状により日常生活が制限される</li> <li>・レスキュー薬（短時間作用型吸入 <math>\beta_2</math> 刺激薬）が必要な症状がある（1 日以上/週）</li> <li>・ピークフロー（PEF）の日内変動が 20%以上ある（1 日以上/週）</li> <li>・FEV<sub>1.0</sub> あるいは PEF 平均値が予測正常値に対して 40～80%である（前観察期）</li> </ul> <p>(5) 前観察期あるいは前観察期開始 90 日以内に、CAP-RAST 法、MAST 法、皮膚テスト等で通年性吸入抗原[ダニ、ハウスダスト、ゴキブリ、動物（イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、家兎等）のいずれか 1 つ以上]に対して陽性を示す患者</p> <p>(6) 血清中総 IgE 濃度が 30～700IU/mL であり、体重 30kg 以上 150kg 以下の患者（前観察期）ただし、投与量換算表から血清中総 IgE 濃度及び体重により投与量が算出できる患者</p> <p>(7) 試験期間中、PEF 測定が可能で喘息日記が記入できる患者</p>
用法及び用量	既存治療への上乗せ治療として、血清中総 IgE 濃度と体重から投与量換算表に基づき、本剤又はプラセボを 4 週間毎（150mg、300mg）あるいは本剤を 2 週間毎（225mg、300mg、375mg）、皮下投与した。
投与期間	16 週間
主要評価項目	最終評価時（治験投与期終了時又は中止時）の朝のピークフロー（PEF）のベースラインからの平均変化量
副次評価項目	ピークフローメータで測定した夜の PEF、レスキュー薬の使用回数、症状点数の平均値等
解析手法	主要評価項目について、主解析対象集団（FAS）の最終評価時の朝の PEF の平均変化量が本剤群でプラセボ群に対して有意に優ることを、投与群、投与間隔（2 週、4 週）及びベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて評価した。朝の PEF の最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均（LS mean）及びその 95%信頼区間を算出し、さらに本剤群とプラセボ群の LS mean の差及びその標準誤差、差の 95%信頼区間及び p 値を算出した。
結果	<p>・主要評価項目</p> <p>朝の PEF のベースライン値は本剤群（151 例）323L/min、プラセボ群（164 例）328L/min であり、最終評価時の平均改善量は本剤群で 15.45L/min、プラセボ群で 2.25L/min、群間差 [95%信頼区間] は 13.19L/min [5.93、20.46] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に大きかった（<math>p &lt; 0.001</math>、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量とした ANCOVA）。</p> <p>また、部分集団（効能・効果に合致する部分集団）* においては、朝の PEF のベースライン値は本剤群（70 例）308L/min、プラセボ群（91 例）301L/min であり、最終評価時の平均改善量は本剤群で 13.92L/min、プラセボ群で 3.15L/min、群間差 [95%信頼区間] は 10.77L/min [1.49、20.04] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に大きく（<math>p = 0.023</math>、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量とした ANCOVA）、試験全体での結果とほぼ同様であった。</p> <p>*高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬 2 剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週 1 回以上の夜間症状がある、%FEV<sub>1.0</sub> が予測値の 80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する集団。</p> <p>安全性：副作用発現頻度は本剤群で 48.3%（73/151 例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑 22.5%（34/151 例）、注射部位そう痒感 11.3%（17/151 例）であった。</p>

注) 本剤の気管支喘息に対する承認された用法及び用量は「通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～600mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。」である。詳細は「V-3 用法及び用量」の項参照。

② 海外成人臨床試験（2306 試験）<sup>8)</sup>（外国人のデータ）

試験デザイン	多施設共同、無作為割付、二重盲検、並行群間、プラセボ対照の国際共同試験
対象	重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）482 例
主な登録基準	重症持続型アレルギー性喘息の診断から 1 年以上経過する患者*で下記の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12～75 歳</li> <li>・ 1 種類以上の通年性抗原に対する皮膚ブリックテストが陽性</li> <li>・ 血清中総 IgE 濃度が 30～700IU/mL</li> <li>・ 過去 1 年間又はスクリーニング時の FEV<sub>1</sub> 可逆性が 12%以上のもの</li> <li>・ ベースラインでの FEV<sub>1</sub> が 40～80%predicted の範囲内</li> </ul> *過去 12 ヶ月内にステロイドの全身投与が必要な喘息増悪が 2 回以上あるいは少なくとも 1 回は喘息増悪で入院または緊急治療室で治療したことがある。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 喘息以外の治療のためにステロイドの全身投与を受けている患者</li> <li>・ 無作為割付前 4 週間以内に 1 日 20mg を超える経口ステロイドを服用していた患者</li> <li>・ スクリーニング前 3 ヶ月以内に <math>\beta</math> 刺激薬、メトトレキサート、金製剤、シクロスポリン又はトロデアンドマイシンを使用した患者</li> </ul>
用法及び用量	既存治療への上乗せ治療として、血清中総 IgE 濃度と体重から投与量換算表に基づき、本剤又はプラセボを 4 週間毎あるいは 2 週間毎皮下投与した。（2 週間毎：オマリズマブ 225、300、375mg、4 週間毎：オマリズマブ 150、300mg）
投与期間	28 週間
主要評価項目	治療薬投与期における喘息増悪率、喘息増悪期間
副次評価項目	喘息用レスキュー薬の使用（1 日あたりの吸入回数）、QOL、喘息症状点数の合計及び朝の PEF
解析手法	主要評価項目である喘息増悪率は有リスク期間（患者一日）により標準化し、ポアソン回帰モデルを用いて解析した。
結果	<p>本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28 週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209 例）0.68 回、プラセボ群（210 例）0.91 回、群間比 [95%信頼区間] は 0.738 [0.552、0.998] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（<math>p=0.042</math>、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析）。</p> <p>安全性：副作用発現頻度は本剤群で 11.8%（29/245 例）であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各 1.2%（3/245 例）であった。</p>

注) 本剤の気管支喘息に対する承認された用法及び用量は「通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～600mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。」である。詳細は「V-3 用法及び用量」の項参照。

③国内小児臨床試験 (B1301 試験) <sup>9)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	既存の治療で効果不十分な最重症持続型*の小児 (6~15 歳) アレルギー性喘息患者 38 例 *小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 で定義される最重症持続型
登録基準	<p>(1) 文書による同意取得が可能な 6~15 歳の患者</p> <p>(2) 体重 20~150kg、血清中 IgE 濃度 30~1300 IU/mL の患者</p> <p>(3) 1 年以上前にアレルギー性喘息と診断され、かつ観察期に JPGL2008 定義の最重症持続型喘息と診断された患者</p> <p>(4) 観察期又は過去 24 ヶ月以内に測定した <i>in vitro</i> 反応性テスト (CAP-RAST/FEIA 又は MAST) で、1 つ以上の通年性アレルゲンに対して陽性を示した患者</p> <p>(5) 観察期又は過去 12 ヶ月以内に測定した短時間作用性 <math>\beta</math> 2 刺激薬投与後 30 分以内の FEV<sub>1</sub> が 12%以上改善 (気道可逆性 12%以上) を示した患者</p> <p>(6) ICS 維持用量の増量を 3 日間以上必要とする又は全身性 (経口又は静注) ステロイド投与を必要とする喘息増悪が過去に 2 回以上あった患者。少なくとも 1 回の喘息増悪が過去 12 ヶ月以内に発現し、診療録に記載されていた患者</p> <p>(7) 喘息治療のための長期管理薬として、高用量 ICS (&gt; 200 <math>\mu</math>g/day の FP 又は相当量の ICS) 及び 2 剤以上の喘息治療薬 (LTRA、テオフィリン薬、クロモグリク酸ナトリウム、LABA 又は OCS の中から 2 剤以上) を観察期開始 12 週前から使用していた患者。観察期開始前 4 週及び観察期間中、これらの喘息治療薬の用法・用量を変更していない患者 (喘息発作/増悪の治療として使用した場合を除く)</p> <p>(8) 観察期間中最後の 14 日間に、患者日誌記載から以下のいずれかを満たして喘息症状コントロール不十分が示された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 毎日喘息症状が観察される</li> <li><input type="checkbox"/> 観察期間中最後の 14 日間に夜間症状が 2 日以上観察される</li> <li><input type="checkbox"/> 観察期間中最後の 14 日間に日常生活が 2 日以上障害される</li> <li><input type="checkbox"/> 喘息増悪が過去に 2 回以上ある患者 (少なくとも 1 回の喘息増悪は過去 12 ヶ月以内に発現)</li> </ul>
主な除外基準	<p>(1) 本試験薬の成分に過敏性既往歴を有する患者</p> <p>(2) 食物、薬剤に対する重度のアナフィラキシー反応又はアナフィラキシー様反応既往歴を有する患者</p> <p>(3) 観察期に本試験薬に対する皮膚反応テスト陽性の患者</p> <p>(4) アスピリン又は非ステロイド系抗炎症薬誘発性喘息の患者</p> <p>(5) 本試験薬の薬効評価を困難にすると試験責任医師又は試験分担医師が判断した以下の患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アレルギー性喘息以外の活動性肺疾患を合併</li> <li>・観察期開始前 4 週間以内に急性副鼻腔炎又は胸部感染を発症</li> </ul> <p>(6) アレルギー以外の原因で血清中 IgE 濃度が上昇している患者</p> <p>(7) 以下の薬剤を使用していた又は試験期間中に使用する可能性がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <math>\beta</math> 遮断薬、観察期開始前 3 ヶ月以内のメトトレキサート、金製剤、シクロスポリン、タクロリムス (外用除く) 又は喘息に適用がない他の免疫抑制剤</li> </ul> <p>(8) 観察期開始前 4 週間以内の持続性ステロイド筋注、喘息治療目的以外での全身性ステロイドの使用患者</p> <p>(9) 観察期開始前の感作療法実施後、観察期開始時点で維持量到達後 12 週を経過していない患者</p> <p>(10) 観察期血小板数 100,000/<math>\mu</math>L 以下、観察期 12 誘導心電図、胸部 X 線又は臨床検査値が臨床的に意味のある異常を示した患者</p> <p>(11) 観察期開始前 3 ヶ月以内のコントロール不良な全身性疾患を合併又は既往を有する患者</p> <p>(12) 悪性腫瘍及びその既往歴がある患者</p> <p>(13) オマリズマブ使用歴がある、試験組入れ時に他の試験薬使用の患者</p> <p>(14) 妊婦、授乳婦又は妊娠可能な女性患者</p>
用法及び用量	既存治療への上乗せ治療として、血清中総 IgE 濃度と体重から投与量換算表に基づき、本剤又はプラセボを 4 週間毎あるいは 2 週間毎皮下投与した。 (2 週間隔: オマリズマブ 225、300、375mg、4 週間隔: オマリズマブ 75、150、225、300mg)
投与期間	24 週間 (固定期: 16 週間、長期管理薬の減量を可とした調整期: 8 週間)
主要評価項目	オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度

副次評価項目	PEF（ピークフロー）測定値、呼吸機能検査値、喘息症状点数、日常生活点数及び夜間睡眠点数、レスキュー薬使用状況、喘息増悪発現頻度、入院/ER受診頻度、健康関連 QOL 質問票スコア
解析手法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目 PK 解析対象集団を対象に、オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値を算出した。また、血清中遊離 IgE 濃度が対数正規分布に従うと想定して 95%CI を算出した。</li> <li>・副次評価項目 最大の解析対象集団（FAS）を対象とし、リスク期間で調整した喘息増悪発現頻度を算出した。さらに、Wilcoxon 符号付き順位検定によりベースラインと比較した。</li> </ul>
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目 治験薬投与期間（24 週間）終了時の血清中遊離 IgE 濃度（ng/mL）の幾何平均 [95%信頼区間] は 15.551 [13.844、17.469] と、目標濃度の 25ng/mL 以下に抑制された。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副次評価項目 喘息増悪の頻度は、ベースライン（試験開始前 1 年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の 2.99 回/患者・年に対して治験薬投与期間（24 週間）では 0.92 回/患者・年であり、有意に減少した（<math>p &lt; 0.001</math>, Wilcoxon 符号付き順位検定）。</li> </ul>
	安全性：副作用発現頻度は 26.3%（10/38 例）であった。主な副作用は、頭痛 10.5%（4/38 例）、注射部位疼痛 7.9%（3/38 例）、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各 5.3%（2/38 例）であった（小児承認時までの集計）

注）本剤の気管支喘息に対する承認された用法及び用量は「通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～600mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。」である。詳細は「V-3 用法及び用量」の項参照。

④海外小児臨床試験（IA05 試験）<sup>10, 11)</sup>（外国人のデータ）

試験デザイン	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
対象	中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者 627例
主な登録基準	血清中総 IgE 濃度が 30 IU/mL 以上、1300 IU/mL 以下の患者 吸入ステロイド薬（フルチカゾン DPI の 1 日 200 μg 以上又は相当量）を投与された患者で、少なくとも以下のいずれかの経験のある患者 ステロイドの全身投与（経口又は静脈内）を必要とする」又は「ICS の維持用量の 2 倍量を 3 日以上必要とする」喘息増悪が過去 12 ヶ月以内に 2 回発現 過去 24 ヶ月以内に 3 回の喘息増悪が発現 喘息増悪のために過去 12 ヶ月以内に集中治療室を含め入院又は緊急治療室で治療されたことがある。
主な除外基準	組入れ前 4 週間以内又は二重盲検による治験薬投与期間中に、喘息以外の使用理由でステロイドの全身投与（経口又は静脈内）された、あるいは投与中の患者 組入れ前 3 ヶ月以内に、メトトレキサート、金製剤、シクロスポリン、トロレアンドマイシン又は喘息に対する適用がない他の免疫抑制剤を使用していた患者 減感作療法を実施し、維持量に達してから 3 ヶ月を経過していない患者
用法及び用量	既存治療への上乗せ治療として、血清中総 IgE 濃度と体重から投与量換算表に基づき、本剤又はプラセボを 4 週間毎あるいは 2 週間毎皮下投与した。 (2 週間隔：オマリズマブ 225、300、375mg、4 週間隔：オマリズマブ 75、150、225、300mg)
投与期間	52 週間（ステロイド固定期 24 週間、ステロイド調整期 28 週間）
主要評価項目	ステロイド固定期の喘息増悪**発現頻度（リスク期間で調整後） **：喘息増悪は「ICS の維持用量の倍増を 3 日間以上必要とする」又は「全身性（経口又は静注）ステロイドの投与を 3 日間必要とする」喘息症状の悪化とし、さらに以下の事項を 1 つ以上含む。 ・ピークフロー（PEF）又は 1 秒量（FEV <sub>1</sub> ）が自己最良値の 60%未満 ・短時間作用性 β <sub>2</sub> 刺激薬吸入後の PEF 又は FEV <sub>1</sub> 値が自己最良値の 60–80% ・PEF が自己最良値に比べて 0%以上低下した日が（連続した 3 日間のうち）2 日以上 ・24 時間のレスキュー薬の使用回数が連続した 3 日間で 2 日以上 50%を超えて増加した ・喘息増悪発現前の 7 日間に、レスキュー薬が必要な夜間症状を伴う睡眠障害が 2 日以上 ・その他、臨床的に重要な理由
副次評価項目	・ Nocturnal asthma symptom score の変化量 ・喘息増悪発現頻度（リスク期間で調整後）（52 週の治験薬投与期間）等
解析手法	主要評価項目である喘息増悪発現頻度は Modified ITT 集団を対象として、リスク期間（被験者ごとの試験期間）で調整後の増悪数と定義した。オマリズマブ群の治療効果は、リスク期間で調整後の増悪数の群間比より推定した。
結果	・ 主要評価項目 吸入ステロイド薬固定期間（24 週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384 例）0.45 回、プラセボ群（192 例）0.64 回、群間比 [95%信頼区間] は 0.693 [0.553、0.903] (p=0.007)、治験薬投与期間（52 週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384 例）0.78 回、プラセボ群（192 例）1.36 回、群間比 [95%信頼区間] は 0.573 [0.453、0.725] (p<0.001) と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。 また、部分集団（効能・効果に合致する部分集団）*においては、吸入ステロイド薬固定期間（24 週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111 例）0.73 回、プラセボ群（48 例）1.15 回、群間比 [95%信頼区間] は 0.638 [0.421、0.966] (p=0.034) であった。 *吸入ステロイド薬 (>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) 及び喘息治療薬を 2 剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週 1 回以上の夜間症状がある、週 1 回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致  ・ 副次評価項目 効能・効果に合致する部分集団において、治験薬投与期間（52 週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111 例）1.29 回、プラセボ群（48 例）2.38 回、群間比 [95%信頼区間] は 0.54 [0.366、0.799] (p=0.002) と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった。

安全性：副作用発現頻度は、本剤群で 6.9% (29/421 例) であった。主な副作用は、頭痛 1.7% (7/421 例)、紅斑 1.4% (6/421 例) であった。
---

注) 本剤の気管支喘息に対する承認された用法及び用量は「通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～600mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。」である。詳細は「V-3 用法及び用量」の項参照。

⑤海外プラセボ対照比較（2304 試験）<sup>17)</sup>（外国人のデータ）

試験デザイン	多施設共同、無作為割付、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	アレルギー性喘息（中等症及び重症）と通年性アレルギー性鼻炎の併発患者405例
主な登録基準	アレルギー性喘息の診断から1年以上経過する患者で下記基準を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢12～75歳、体重20～150kg</li> <li>・1種類以上の通年性抗原に対する皮膚プリックテストが陽性</li> <li>・血清中総IgE濃度が30～700IU/mL</li> <li>・スクリーニング前1年間又は前観察期のFEV<sub>1.0</sub>可逆性が12%以上（可逆性はサルブタモール吸入薬（上限4×100μg）又はサルブタモール・ネブライザー（上限5mg）の吸入後30分以内に測定する）</li> </ul>
主な除外基準	全身ステロイド、ブデソニド・タービュヘイラー以外の吸入ステロイド、長時間作用型抗ヒスタミン薬、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、経口β <sub>2</sub> 刺激薬、テオフィリン、ロイコトリエン拮抗薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、βアドレナリン拮抗薬、経口及び吸入抗コリン薬、メトトレキサート、金製剤、シクロスポリン、トロデアンドマイシンを使用した患者、又は使用予定の患者。また、Visit1前に減感作療法を受けた患者。
試験方法	オマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量は被験者の体重及びスクリーニング時の血清中総IgE濃度をもとに決定し、最低0.016mg/kg/IgE[IU/mL]を4週間毎に皮下投与、あるいは0.008mg/kg/IgE[IU/mL]を2週間毎に皮下投与した。 投与（観察）期間：1週間（スクリーニング期）、4週間（前観察期）、28週間（治験薬投与期）、24週間（追跡調査）
主要評価項目	治験薬投与期における喘息増悪発現率及びQOLの評価 喘息増悪は、「全身ステロイド又はブデソニド・タービュヘイラー投与量の増が必要となる喘息の悪化」と定義した。
副次評価項目	喘息及び鼻炎用レスキュー薬の使用量、吸入ステロイドの使用量、喘息QOL調査票（AQLQ）及び鼻炎QOL調査票（RQOL）の点数、喘息と鼻炎を総合した臨床症状点数及び各疾患毎の臨床症状点数、被験者及び治験担当医師による有効性の全般評価、呼吸機能（FEV <sub>1.0</sub> 、FVC、FEF <sub>25-75%</sub> ）及び朝のPEF。
結果	<p>主要評価項目：喘息増悪が発現しなかった被験者はオマリズマブ（遺伝子組換え）群で166名であり、プラセボ群の137例に比べ多かった。喘息増悪の発現抑制とQOLの改善に関して、オマリズマブ（遺伝子組換え）はプラセボに比べて有意な薬効を示した。</p> <p>副次評価項目：1回のみ増悪が大半であり、その頻度はプラセボ群（40例）に比べオマリズマブ（遺伝子組換え）群（31例）で少なかった。また、複数回増悪が認められた被験者数もプラセボ群（19例）よりオマリズマブ（遺伝子組換え）群（12例）の方が少なかった。ポアソン回帰分析から得た治験薬投与期の喘息増悪率は、プラセボ群に比べてオマリズマブ（遺伝子組換え）群で有意に低下した（p=0.0238）。</p> <p>安全性：有害事象発現率はオマリズマブ（遺伝子組換え）群で78.5%（164/209）、プラセボ群で68.9%（135/196）であり、副作用発現率はオマリズマブ（遺伝子組換え）群で16.7%（35/209）、プラセボ群で12.2%（24/196）であった。いずれかの投与群で発現率5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（オマリズマブ（遺伝子組換え）群30.1%、プラセボ群27.6%、以下同順）、インフルエンザ（7.2%、6.6%）、副鼻腔炎（5.7%、3.6%）、上気道感染（4.8%、6.6%）、頭痛（9.6%、10.2%）、咽頭炎（5.3%、7.1%）であった。</p>



⑥海外標準治療対照比較試験（IA04 試験）<sup>18)</sup>（外国人のデータ）

試験デザイン	多施設共同、無作為割付、オープンラベル、比較対照試験
対象	NHLBI（National Heart, Lung, and Blood Institute）ガイドラインにより中等症から重症持続型アレルギー性喘息と診断された罹病期間2年以上の患者312例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢12～75歳の男女</li> <li>・過去1年間に、喘息に関連した入院又は救急外来が1回以上あり、かつ喘息のために経口ステロイドの追加投与を1回以上受けた患者</li> <li>・過去3カ月の吸入ステロイド（ICS）1日使用量が、18歳以上の患者でBDP800μg以上（又は相当量）、あるいは18歳未満の患者でBDP400μg以上（又は相当量）の患者</li> <li>・過去6か月以内のFEV<sub>1</sub>可逆性が12%以上の患者 [サルブタモール（4吸入）又はサルブタモール・ネブライザー（5mg）の吸入後30分以内のFEV<sub>1</sub>改善率により判定する]</li> <li>・血清総IgEレベルが30～700IU/mLで、体重が治験薬投与可能な範囲にある患者</li> <li>・血小板数が130×10<sup>9</sup>/L以上の患者</li> </ul>
試験方法	本試験は現時点における最良の喘息治療法（CAT）にオマリズマブ（遺伝子組換え）を追加した際の上乗せ効果と忍容性について検討した。本治験（比較試験）は、4週間のスクリーニング期、52週間の治療期及び治療期終了後4週間目の追跡調査から構成されており、適格性基準を満たした被験者を治療期開始時にオマリズマブ（遺伝子組換え）群（CAT群+オマリズマブ（遺伝子組換え）投与）又はCAT群（CATのみで治験薬投与なし）に無作為に割付け（割付比2：1、IVRSを使用）、1年間の評価を行った。
主要評価項目	年間の喘息増悪関連事象（ADRI）の発現件数 ADRIは下記事項に1つでも当てはまる場合と定義した。 抗生剤治療、経口ステロイド治療、喘息による学校・職場の欠席・欠勤、喘息による入院、喘息による予定外の来院・救急外来
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床的に問題となる喘息増悪の年間発現回数</li> <li>・ステロイドの全身投与日数、学校・職場の欠席・欠勤日数、喘息による予定外の来院・救急外来・入院日数</li> <li>・各評価日前2週間における短時間作用型β<sub>2</sub>刺激薬の1日当たりの吸入回数</li> <li>・治験担当医師評価日における朝のFEV<sub>1</sub>及び喘息症状点数</li> <li>・ベースラインから最終評価までのQOL点数の変化</li> </ul>
結果	<p>主要評価項目：CAT治療に追加してオマリズマブ（遺伝子組換え）を投与することにより、年間のADRIの発現率は、CAT単独治療の場合に比べて50%まで有意に低下した（<math>p&lt;0.001</math>）。ADRIが複数回発現した被験者の割合は、CAT群に比べオマリズマブ（遺伝子組換え）群の方が少なかった（オマリズマブ（遺伝子組換え）群41%、CAT群66%、<math>p=0.001</math>）。ADRIが発現しなかった割合はCAT群に比べオマリズマブ（遺伝子組換え）群の方が多かった（オマリズマブ（遺伝子組換え）群36%、CAT群20%、<math>p=0.002</math>）。</p> <p>副次評価項目：CAT治療に追加してオマリズマブ（遺伝子組換え）を投与することにより、臨床的に問題となる年間の喘息増悪率は、CAT単独治療の場合に比べて顕著に低下した（低下率61%、<math>p&lt;0.001</math>）。臨床的に問題となる喘息増悪が複数回あった被験者の割合は、オマリズマブ（遺伝子組換え）群ではCAT群の半分であった（オマリズマブ（遺伝子組換え）群20%、CAT群43%、<math>p=0.001</math>）。</p> <p>有害事象（AE）：オマリズマブ（遺伝子組換え）群の175例（85%）及びCAT群の82例（77%）に認められた。最も高頻度に治験薬との関連が疑われたAEは、器官分類別で皮膚及び皮下組織障害（計16例、7.8%）、全身障害及び投与局所様態（計13例、6.3%）、胃腸障害（計9例、4.4%）であった。</p>

2) 季節性アレルギー性鼻炎  
国内第Ⅲ相試験 (F1301 試験)<sup>45)</sup>

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験																								
対象	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337例（オマリズマブ群162例，プラセボ群175例）																								
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳以上75歳未満の重症又は最重症スギ花粉症患者</li> <li>・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<sub>2</sub>・トロンボキサンA<sub>2</sub>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週間以上持続した患者</li> <li>・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</li> </ul> <p>※重症又は最重症スギ花粉症症状：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症状は下表に基づき重症度スコアが3点以上</p> <p>○鼻症状の重症度スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>点数（1日）</th> <th>4</th> <th>3</th> <th>2</th> <th>1</th> <th>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>くしゃみ発作（1日のくしゃみ発作回数）</td> <td>21回以上</td> <td>20～11回</td> <td>10～6回</td> <td>5～1回</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>鼻汁（1日の擤鼻回数）</td> <td>21回以上</td> <td>20～11回</td> <td>10～6回</td> <td>5～1回</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>鼻閉</td> <td>1日中完全に詰まっている</td> <td>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</td> <td>鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり</td> <td>口呼吸は全くないが鼻閉あり</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>鼻アレルギー診療ガイドライン 2016年版より一部改変</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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日以上認められた患者、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日以上認められた患者</li> </ul>	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日中完全に詰まっている	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
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日中完全に詰まっている	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																				
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>																								
用量及び投与方法	フェキソフェナジン塩酸塩への上乗せ投与として、投与量換算表（「V.3.用法・用量の頁」参照）を用いてベースラインの血清中総IgE濃度及び体重に基づき決定した投与量（75～600mg）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。なお、投与期間12週間のうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。																								
投与期間	12週間																								
主要評価項目	<p>症状ピーク期*のNasal symptom score **の平均値</p> <p>※1日のNasal symptom scoreの平均値の3週間累積値が最大となる期間。ただし、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻噴霧用ステロイドの併用期間の70%以上が当該3週間に含まれる。</li> <li>・当該3週間の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む。</li> </ul> <p>※※くしゃみ（0～4点）、鼻汁（0～4点）、及び鼻閉（0～4点）の重症度のスコアの合計</p>																								
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症状ピーク期の鼻症状：各鼻症状（くしゃみ、鼻汁、及び鼻閉）の重症度スコアの平均値（範囲：0～4点）、症状ピーク期のすべての鼻症状が軽度であった日数、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、症状ピーク期の鼻症状レスキュー薬の不使用日数など</li> <li>・症状ピーク期の眼症状：Ocular Symptom Score [2つの眼症状（眼のかゆみ、涙目）のスコアの合計（範囲：0～8点）]の平均値など</li> <li>・症状ピーク期の鼻眼症状：Nasal Ocular Symptom Score（Nasal Symptom Score 及び Ocular Symptom Score の合計点）の平均値（範囲：0～20点）など</li> </ul>																								

	<p>・QOL：症状ピーク期の日本アレルギー性鼻炎標準QOL評価票（JRQLQ No.1） スコア</p>
解析手法	<p>主要評価項目では、標準治療に本剤を上乗せ投与したときの標準治療に対する優越性を、症状ピーク期の Nasal Symptom Scoreの平均値の差に関する仮説に基づき両側有意水準 5%で検証した。</p> <p>なお、最大の解析対象集団（FAS）のうち、症状ピーク期の Nasal Symptom Score の記録日数が50%以上である患者を対象とした。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。</p>
結果	<p>・主要評価項目</p> <p>症状ピーク期のNasal Symptom Score の平均値は、オマリズマブ群が3.65、プラセボ群が4.70で、平均値（最小二乗平均値）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（<math>p &lt; 0.001</math>、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）。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。</p> <p>・副次評価項目</p> <p>1) 症状ピーク期（30日間）の鼻症状</p> <p>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。</p> <p>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、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で多く、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（<math>p = 0.005</math>、van Elteren法）。</p> <p>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が多かった。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（<math>p = 0.011</math>、van Elteren）</p> <p>2) 症状ピーク期の眼症状</p> <p>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（<math>p &lt; 0.001</math>）。眼のかゆみ、涙目の重症度スコアの平均値の群間差（オマリズマブ群- プラセボ群）〔最小二乗平均（95%信頼区間）〕は、それぞれ-0.47（-0.63、-0.30）、-0.40（-0.57、-0.23）であった。</p> <p>3) QOL</p> <p>JRQLQ No.1 スコアのパートII（QOL への影響度）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-0.51（-0.69、-0.33）で、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。</p> <p>安全性：副作用発現率はオマリズマブ群で1.2%（2/161例）、プラセボ群で1.7%（3/175例）であった。</p> <p>オマリズマブ群（副作用）：AST（GOT）増加2例、ALT（GPT）増加1例</p> <p>プラセボ群（副作用）：注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、口内炎が、各1例</p>

3) 特発性の慢性蕁麻疹  
①国際共同第Ⅲ相試験 (E2306 試験)<sup>12)</sup>

目的	ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬 (H1AH) で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者を対象にオマリズマブ (遺伝子組換え) の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	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、第Ⅲ相試験
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時に12歳から75歳の患者 (年齢制限は国の規制によって異なる場合がある)</li> <li>以下のすべての基準を満たし、ランダム化時 (Day 1) にH1AHで効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹と診断されている患者</li> <li>時期を問わず登録前にH1AHが投与されているにもかかわらず、そう痒及び膨疹が8週間以上継続している</li> <li>ランダム化前7日間のUrticaria Activity Score(UAS)7が16以上であり、かつUAS7の一構成要素である週間そう痒スコアが8以上である</li> <li>特発性の慢性蕁麻疹と診断されてから6ヵ月以上が経過している患者</li> </ul>
用法及び用量	投与期間中、オマリズマブ (遺伝子組換え) 300 mg、150 mg、又はプラセボを4週間毎 (Day 1、Week 4、Week 8) に皮下投与した。
被験者数	218例 (日本人105例) 解析被験者数: ランダム化された対象集団218例、有効性解析対象集団217例、安全性解析対象集団218例
投与期間	スクリーニング期: 2週間、投与期: 12週間、追跡調査期: 12週間
評価項目	<p>主要評価項目: Week 12の週間そう痒スコア*のベースラインからの変化量 副次評価項目: Week 12のUAS7***のベースラインからの変化量 Week 12の週間膨疹スコア****のベースラインからの変化量 Week 12のUAS7が6以下の被験者の割合 Week 12のUAS7が0の被験者の割合</p> <p>※1週間のそう痒スコア (1日0~3) を累計したスコア。 ※※7-day Urticaria Activity Score: 1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。 ※※※1週間の膨疹スコア (1日0~3) を累計したスコア。</p>
有効性の結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目 Week 12の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与群 (オマリズマブ (遺伝子組換え) 300 mg群及び150 mg群) がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ (遺伝子組換え) 300 mg群及び150 mg群のWeek 12の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ-3.70及び-2.29であり、いずれも有意差がみられた (300 mg群: 調整前p&lt;0.001、調整後p&lt;0.001、150 mg群: 調整前p=0.006、調整後p=0.006、MMRMに基づく。国、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン時のスコアを共変量として含めた)。</li> <li>副次評価項目 1) Week 12のUAS7のベースラインからの変化量 すべての投与群でベースラインに比べて減少 (改善) した。Week 12のUAS7のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ (遺伝子組換え) 300 mg群及び150 mg群のWeek 12のUAS7のベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ-8.55及び-4.89であり、いずれも有意差がみられた (300 mg群: 調整前p&lt;0.001、調整後p&lt;0.001、150 mg群: 調整前p=0.007、調整後p=0.007、MMRMに基づく。国、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン時のスコアを共変量として含めた)。 2) Week 12の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量 すべての投与群でベースラインに比べて減少 (改善) した。Week 12の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は、オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群及び150mg群のWeek 12の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ-4.76 及び-2.63であり、いずれも有意差がみられた (300mg群: 調整前p&lt;0.001、調整後p&lt;0.001、150mg群: 調整前p=0.016、調整後p=0.016、MMRMに基づく。国、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン時のスコアを共変量として含めた)</li> </ul>

3) Week 12のUAS7が6以下の被験者の割合  
 オマリズマブ（遺伝子組換え）300 mg群（57.5%）及び150 mg群（42.9%）がプラセボ群（18.9%）と比べていずれも高かった。オマリズマブ（遺伝子組換え）300 mg群及び150 mg群のWeek 12のUAS7が6以下の被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ7.56及び3.41であり、いずれも有意差がみられた（300 mg群：調整前p < 0.001、調整後p < 0.001、150 mg群：調整前p = 0.002、調整後p = 0.016、ロジスティック回帰分析に基づく。国及び投与群を要因、ベースライン時のスコアを共変量として含めた）。

4) Week 12のUAS7が0の被験者の割合（UAS7=0達成割合）  
 オマリズマブ（遺伝子組換え）300 mg群（35.6%）及び150 mg群（18.6%）がプラセボ群（4.1%）と比べていずれも高かった。オマリズマブ（遺伝子組換え）300 mg群及び150 mg群のWeek 12のUAS7が0の被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ15.30及び5.36であり、オマリズマブ（遺伝子組換え）300 mg群で有意差がみられた（300 mg群：調整前p < 0.001、調整後p = 0.016、ロジスティック回帰分析に基づく。国及び投与群を要因、ベースライン時のスコアを共変量として含めた）。150 mg群では、可変的なゲートキーピング法に基づきプラセボ群との間に有意差はみられなかった。

主要・副次評価項目の帰無仮説に対する検定の多重性は可変的なゲートキーピング法を用いて調整した。

有効性の  
結果

	300mg 群	150mg 群	プラセボ 群	群間差 [95%信頼区間]、p値	
				300mg群	150mg群
全体集団					
週間そう痒 スコア	-10.22 (73例)	-8.80 (70例)	-6.51 (74例)	-3.70 [-5.31, -2.10] p<0.001 <sup>a)</sup>	-2.29 [-3.92, -0.65] p=0.006 <sup>a)</sup>
週間膨疹 スコア	-12.17 (73例)	-10.04 (70例)	-7.41 (74例)	-4.76 [-6.84, -2.67] <sup>b)</sup>	-2.63 [-4.75, -0.50] <sup>b)</sup>
UAS7=0 達成割合	35.6% (26/73例)	18.6% (13/70例)	4.1% (3/74例)		
日本人部分集団					
週間そう痒 スコア	-9.54 (35例)	-7.29 (34例)	-5.17 (36例)	-4.37 [-6.77, -1.97] <sup>c)</sup>	-2.12 [-4.54, 0.30] <sup>c)</sup>
週間膨疹 スコア	-12.06 (35例)	-8.36 (34例)	-5.77 (36例)	-6.29 [-9.41, -3.17] <sup>c)</sup>	-2.59 [-5.74, 0.55] <sup>c)</sup>
UAS7=0 達成割合	31.4% (11/35例)	11.8% (4/34例)	2.8% (1/36例)		

a) 国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデルを用いて検定。

b) 国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

c) 投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

安全性の結果	全試験期間の副作用発現率は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300 mg群で9.6%（7/73例）、150 mg群で8.5%（6/71例）、プラセボ群で12.2%（9/74例）であり、プラセボ群に比べてオマリズマブ（遺伝子組換え）投与群で低かった。 投与期の副作用発現率はオマリズマブ（遺伝子組換え）投与群間で同程度であり、投与群における主な副作用は、頭痛300mg群2.7%（2/73例）、150mg群1.4%（1/71例）、鼻咽頭炎300mg群1.4%（1/73例）、150mg群1.4%（1/71例）であった。
--------	---

注) 本剤の特発性の慢性蕁麻疹に対する承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下に注射する。」である。

## ②海外第Ⅲ相試験（Q4881g試験）<sup>19)</sup>（外国人のデータ）

目的	ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬（H1AH）で効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者（CSU/CIU）を対象にオマリズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	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
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳から75歳の患者（年齢制限は地域の状況により変更される）</li> <li>・登録前にH1AHが投与されているにもかかわらず、そう痒感及び膨疹が8週間以上継続している</li> <li>・ランダム化前7日間のUrticaria Activity Score（UAS）7が16以上であり、かつUAS7の一構成要素である週間そう痒スコアが8以上である</li> <li>・CSU/CIUと診断されてから6ヵ月以上が経過している患者</li> </ul>
用法及び用量	投与期間中、オマリズマブ（遺伝子組換え）300 mg、150 mg、75 mg、又はプラセボを4週間毎（Day 1、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16、Week 20）に皮下投与した。
被験者数	ランダム化された被験者：319例（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群81例、150mg群80例、75mg群78例、プラセボ群80例） 解析被験者数：ランダム化された対象集団318例、有効性解析対象集団318例、安全性解析対象集団318例
投与期間	スクリーニング期（2週間）、投与期（24週間）、追跡調査期（16週間）
評価項目	主要評価項目：Week 12の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目：Week 12のUAS7のベースラインからの変化量 Week 12のUAS7が6以下の被験者の割合 Week 12のUAS7が0の被験者の割合

<p>有効性の結果</p>	<p>・主要評価項目 Week 12 の週間そう痒スコア（平均値）は、すべての投与群でベースラインに比べて減少した。オマリズマブ（遺伝子組換え）投与群（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群、150mg群、及び75mg群）がプラセボ群に比べていずれも大きく、変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ-5.80、-2.95、-2.96 であり、プラセボ群に比べていずれも有意差がみられた（300mg群：p &lt; 0.0001、150mg群：p = 0.0012、75mg群：p = 0.0010、ANCOVA t-検定）。</p> <p>・副次評価項目</p> <p>1) Week 12のUAS7のベースラインからの変化量 すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12のUAS7 のベースラインからの変化量は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群、150mg群、及び75mg群がプラセボ群に比べていずれも大きく、変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ-12.80、-6.54、-5.75 であり、プラセボ群に比べていずれも有意差がみられた（300mg群：p &lt; 0.0001、150mg群：p = 0.0008、75mg群：p = 0.0035、ANCOVA t-検定）。</p> <p>2) Week 12のUAS7が6以下の被験者の割合 オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群（51.9%）、150mg群（40.0%）、75mg群（26.0%）がプラセボ群（11.3%）と比べていずれも高く、このうちオマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群及び150mg群はプラセボ群に比べていずれも有意差がみられた（300mg群：p &lt; 0.0001、150mg群：p &lt; 0.0001、CMH 検定を用いてベースラインのUAS7（&lt; 中央値、≥ 中央値）及び体重（&lt; 80 kg、≥ 80 kg）で層別解析）。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い、オマリズマブ（遺伝子組換え）75mg群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。</p> <p>3) Week 12のUAS7が0の被験者の割合 オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群（35.8%）、150mg群（15.0%）、75mg群（11.7%）がプラセボ群（8.8%）と比べていずれも高く、このうちオマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群ではプラセボ群に比べて有意差がみられた（p &lt; 0.0001、CMH 検定を用いてベースラインのUAS7（&lt; 中央値、≥ 中央値）及び体重（&lt; 80 kg、≥ 80 kg）で層別解析）。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い、オマリズマブ（遺伝子組換え）150mg及び75mg群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。</p> <p>統計学的検定は全体の有意水準を両側0.05とし、階層順を用いて第一種の過誤を制御することで多重性を調整した。</p>
<p>安全性の結果</p>	<p>全期間の副作用発現率は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群で17.3%（14/81 例）、150mg群で10.3%（9/87 例）、75mg群で8.6%（6/70 例）、プラセボ群で5.0%（4/80 例）であった。副作用発現率は、オマリズマブ（遺伝子組換え）の用量増加に伴い高くなる傾向がみられた。いずれかの投与群で発現率が3%以上の副作用は頭痛であった（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群4.9%、150mg群2.3%、75mg群1.4%、プラセボ群0.0%）。</p>

注) 本剤の特発性の慢性蕁麻疹に対する承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を 4 週間毎に皮下に注射する。」である。

③海外第Ⅲ相試験 (Q4882g 試験)<sup>20)</sup> (外国人のデータ)

目的	ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬 (H1AH) で効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者 (CSU/CIU) を対象にオマリズマブ (遺伝子組換え) の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	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
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 歳から75 歳の患者 (年齢制限は地域の状況により変更される)</li> <li>・ 登録前にH1AH が投与されているにもかかわらず、そう痒感及び膨疹が8 週間以上継続している</li> <li>・ ランダム化前7 日間のUrticaria Activity Score (UAS) 7 が16 以上であり、かつUAS7 の一構成要素である週間そう痒スコアが8 以上である</li> <li>・ CSU/CIUと診断されてから6 ヶ月以上が経過している患者</li> </ul>
用法及び用量	投与期間中、オマリズマブ (遺伝子組換え) 300 mg、150 mg、75 mg、又はプラセボを4 週間毎 (Day 1、Week 4、Week 8) に皮下投与した。
被験者数	ランダム化された被験者：323 例 (オマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群79 例、150mg群83 例、75mg群82 例、プラセボ群79 例) 解析被験者数：ランダム化された対象集団 323例、有効性解析対象集団 322例、安全性解析対象集団322例
投与期間	スクリーニング期 (2 週間)、投与期 (12 週間)、追跡調査期 (16 週間)
評価項目	<p>主要評価項目：Week 12の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量</p> <p>副次評価項目：Week 12のUAS7のベースラインからの変化量 Week 12のUAS7が6以下の被験者の割合 Week 12のUAS7が0の被験者の割合 (事後解析)</p>
有効性の結果	<p>・ 主要評価項目</p> <p>Week 12 の週間そう痒スコア (平均値) は、すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量は、オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与群 (オマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群、150mg群、及び75mg群) がプラセボ群に比べていずれも大きく、変化量 (最小二乗平均値) のプラセボ群との差はそれぞれ-4.81、-3.04、-0.69 であった。このうちオマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群及び150mg群はプラセボ群に比べていずれも有意差がみられた (300mg群：p &lt; 0.0001、150mg群：p = 0.0011、ANCOVA t-検定)。</p> <p>・ 副次評価項目</p> <p>1) Week 12のUAS7のベースラインからの変化量 すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12のUAS7 のベースラインからの変化量は、オマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群、150mg群、及び75mg群がプラセボ群に比べていずれも大きく、変化量 (最小二乗平均値) のプラセボ群との差はそれぞれ-12.40、-7.69、-2.73 であった。このうちオマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群及び150mg群はプラセボ群に比べていずれも有意差がみられた (300mg群：p &lt; 0.0001、150mg群：p = 0.0001、ANCOVA t-検定)。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い、オマリズマブ (遺伝子組換え) 75mg群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。</p> <p>2) Week 12のUAS7が6以下の被験者の割合 オマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群 (65.8%)、150mg群 (42.7%)、75mg群 (26.8%) がプラセボ群 (19.0%) と比べていずれも高く、このうちオマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群及び150mg群はプラセボ群に比べていずれも有意差がみられた (300mg群：p &lt; 0.0001、150mg群：p = 0.0010、CMH 検定を用いてベースラインのUAS7 (&lt; 中央値、≥ 中央値) 及び体重 (&lt; 80 kg、≥ 80 kg) で層別解析)。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い、オマリズマブ (遺伝子組換え) 75mg群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。</p> <p>3) Week 12のUAS7が0の被験者の割合 (事後解析) オマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群 (44.3%)、150mg群 (22.0%)、75mg群 (15.9%) がプラセボ群 (5.1%) と比べていずれも高く、このうちオマリズマブ (遺伝子組換え) 300mg群及び150mg群ではプラセボ群に比べて有意差がみられた (300mg群：p &lt; 0.0001、150 mg群：p = 0.0019、CMH 検定を用いてベースラインのUAS7 (&lt; 中央値、≥ 中央値) 及び体重 (&lt; 80 kg、≥ 80 kg) で層別解析)。本解析は事後解析であるため、第一種の過誤は制御されていない。</p> <p>統計学的検定は全体の有意水準を両側0.05とし、階層順を用いて第一種の過誤を制御することで多重性を調整した。</p>



安全性の結果	全期間の副作用発現率は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群で8.9%（7/79例）、150mg群で9.1%（8/88例）、75mg群で9.2%（7/76例）、プラセボ群で3.8%（3/79例）であった。副作用発現率は、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与群間で同程度であり、プラセボ群と比較して高かった。いずれかの投与群で2例以上に発現した副作用は、頭痛（オマリズマブ（遺伝子組換え）150mg群5例）及び特発性蕁麻疹（オマリズマブ（遺伝子組換え）75mg群2例）であった。
--------	--

注) 本剤の特発性の慢性蕁麻疹に対する承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下に注射する。」である。

## 2) 安全性試験

## 1) 気管支喘息

①成人：国内長期投与一般臨床試験（1307 試験）<sup>21)</sup>

試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	JGL1998改訂版で推奨されている長期管理薬では十分にコントロールできていない中等症～重症の気管支喘息患者133例
主な登録基準	<p>選択基準</p> <p>(1) 文書による同意取得が可能な20歳～75歳の外来患者</p> <p>(2) JGL1998改訂版の重症度分類により中等症持続型（ステップ3）あるいは重症持続型（ステップ4）と診断され、かつ気管支喘息の罹病歴が1年以上ある患者</p> <p>(3) 前観察期開始前1ヵ月以上、喘息管理のための治療薬としてBDP400<math>\mu</math>g/日（あるいは相当量）以上の吸入ステロイド薬を使用している患者</p> <p>(4) 症状コントロールが不十分な患者（前観察期において次のいずれかに該当する患者）</p> <p>1) 2週間の症状点数が2点以上ある</p> <p>2) 発作治療薬が必要な日がある</p> <p>3) ピークフロー（PEF）の日内変動が20%以上ある</p> <p>4) FEV<sub>1.0</sub>あるいは1週間のPEF平均値が予測正常値に対して40%～80%である</p> <p>(5) アレルギー性の喘息患者で次のいずれかに該当する患者</p> <p>1) CAP-RAST法、MAST法、皮膚テストなどで通年性の吸入性抗原に対して陽性を示す患者</p> <p>2) 血清中総IgE濃度が基準値上限（170IU/mL）を超える患者</p> <p>(6) 血清中総IgE濃度が30～700IU/mLであり、体重30kg以上150kg以下の患者。ただし、投与量換算表から血清中総IgE濃度及び体重により投与量が決定できる患者</p> <p>(7) 試験期間中、PEF測定が可能で喘息日誌が記入できる患者</p>
試験方法	<p>投与方法</p> <p>前観察期に被験者の適格性基準を確認し、前観察期に測定した血清中総IgE濃度と体重から、投与量換算表により決定される投与量及び投与間隔でオマリズマブ（遺伝子組換え）を皮下注射にて投与した。治療期間を通じ投与量及び投与方法は変更しなかった。</p> <p>投与（観察）期間：前観察期（2週）、投与期（48週）、追跡調査（12週）</p>
評価基準	<p>有効性：・ピークフローメーターで測定した朝・夜のPEF</p> <p>・スパイロメーターによる呼吸機能検査値（PEF、FVC、FEV<sub>1.0</sub>、<math>\dot{V}_{50}</math>、<math>\dot{V}_{25}</math>、FEF<sub>25-75%</sub>）</p> <p>・喘息日誌に基づく症状点数、治療点数、日常生活点数、夜間睡眠点数、喘息点数（症状点数+治療点数）</p> <p>安全性：有害事象、臨床検査値、総IgG濃度、総IgA濃度、総IgM濃度、補体及び免疫複合体、バイタルサイン、理学的所見、抗IGE025抗体価、治験薬投与直後の安全性及び注射部位の症状</p> <p>薬物動態・薬力学：血清中IGE025濃度、血清中総IgE濃度、血清中遊離IgE濃度</p>
結果	<p>有効性</p> <p>(1) 朝及び夜のPEF</p> <p>FASにおける朝のPEFはベースライン（平均値<math>\pm</math>標準偏差343.3<math>\pm</math>114.18L/min、以下同様）に比べオマリズマブ（遺伝子組換え）投与15～16週（n=129）で356.7<math>\pm</math>117.62L/min、投与47～48週（n=123）では360.6<math>\pm</math>111.59L/minであった。</p> <p>FASにおける夜のPEFはベースライン（354.0<math>\pm</math>114.18L/min）に比べオマリズマブ（遺伝子組換え）投与15～16週（n=129）で363.9<math>\pm</math>118.30L/min、投与47～48週（n=122）では366.9<math>\pm</math>114.57L/minであった。</p> <p>(2) スパイロメーターによる呼吸機能検査値</p> <p>FEV<sub>1.0</sub>は、ベースラインの2.318<math>\pm</math>0.9150Lから、投与12週後に2.397<math>\pm</math>0.8991Lへと増加し、その後一定の値で推移し、投与48週後又は中止時には2.374<math>\pm</math>0.9086Lであった。</p> <p>(%) FEV<sub>1.0</sub>は、ベースラインの77.34<math>\pm</math>20.474%から、投与12週後に79.87<math>\pm</math>18.842%へと増加し、その後一定の値で推移し、投与48週後又は中止時には78.95<math>\pm</math>18.668%であった。</p> <p>PEFは、ベースラインの5.868<math>\pm</math>2.4828L/secから、投与12週後に6.210<math>\pm</math>2.5735L/secへと増加し、その後一定の値で推移し、投与48週後又は中止時は6.252<math>\pm</math>2.5620L/secであった。</p> <p>(3) 喘息日誌に基づく症状点数、治療点数、日常生活点数、夜間睡眠点数、喘息点数</p> <p>喘息日誌に基づく症状点数はベースラインの15.5<math>\pm</math>17.42に比べて投与1～2週から減少し、投与47～48週で8.9<math>\pm</math>14.02であった。投与47～48週のベースラインからの変化量は-6.2<math>\pm</math>12.73であった。日常生活点数及び夜間睡眠点数はベースラインに比べてオマリズマブ（遺伝子組換え）投与後、若干の増減はあるが全体的に減少する傾向を示した。治療点数はベースラインに比べてオマリズマブ（遺伝子組換え）投与後も大きな変動はなかった。喘</p>

	息点数はベースラインに比べてオマリズマブ（遺伝子組換え）投与後、若干の増減はあるが全体的に減少する傾向を示した。
	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象集団133例中、有害事象は131例（98.5%）、副作用は61例（45.9%）に認められた。</p> <p>PT別で発現率が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（63.2%）、上気道の炎症（21.1%）、頭痛（18.8%）、注射部位紅斑（15.0%）、急性気管支炎NOS（12.0%）、注射部位腫脹、C-反応性蛋白増加（各11.3%）、白血球数増加（9.8%）、注射部位疼痛、背部痛（各9.0%）、インフルエンザ（8.3%）、注射部位出血、注射部位そう痒感（各7.5%）、腸炎、咽頭炎、齧歯NOS、尿中ブドウ糖陽性、そう痒症（各6.0%）、下痢NOS、胃炎NOS、歯痛、末梢性浮腫、胃腸炎NOS、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、咽喉頭疼痛、湿疹（各5.3%）であった。また、PT別で発現率5%以上の副作用は、注射部位紅斑（14.3%）、注射部位腫脹（9.8%）、注射部位そう痒感（6.8%）、注射部位疼痛（6.0%）であった。</p>

②小児：国内小児臨床試験（B1301試験）<sup>9)</sup>

「V-5.（4）1）有効性検証試験 1. 気管支喘息 ③国内小児臨床試験（B1301試験）」参照

2) 特発性の慢性蕁麻疹

海外第Ⅲ相臨床試験（Q4883g試験）<sup>22)</sup>（外国人のデータ）

目的	ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬（H1AH、承認用量の4倍まで増量）に追加してヒスタミンH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬（H2AH）又はロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）のいずれか、あるいは両方の併用療法で効果不十分な慢性特発性蕁麻疹患者（CSU/CIU）を対象に、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与時の安全性および有効性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	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
主な登録基準	<p>12歳から75歳の患者（年齢制限は地域の状況により変更される）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>登録前にH1AH（承認用量の4倍まで増量）に追加してH2AH又はLTRAのいずれか、あるいは両方の併用療法が行われているにもかかわらず、そう痒感及び膨疹が8週間以上継続している</li> <li>ランダム化前7日間のUrticaria Activity Score（UAS）7が16以上であり、かつUAS7の一構成要素である週間そう痒スコアが8以上である</li> <li>CSU/CIUと診断されてから6ヶ月以上が経過している患者</li> </ul>
用法及び用量	投与期間中、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg又はプラセボを4週間毎（Day 1、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16、Week 20）に皮下投与した。
被験者数	ランダム化された被験者：336例（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群252例、プラセボ群84例） 解析被験者数：ランダム化された対象集団 335例、有効性解析対象集団 335例、安全性解析対象集団335例
投与期間	スクリーニング期（2週間）、投与期（24週間）、追跡調査期（16週間）
評価項目	<p>主な有効性評価項目</p> <p>Week 12の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量</p> <p>Week 12のUAS7のベースラインからの変化量</p> <p>Week 12のUAS7が6以下の被験者の割合</p> <p>Week 12のUAS7が0の被験者の割合</p>

<p>有効性の結果</p>	<p>1) Week 12の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量  両群ともベースラインに比べて減少した。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群がプラセボ群に比べて大きく、変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は-4.52 であり、有意差がみられた（<math>p &lt; 0.0001</math>、ANCOVA t-検定）。</p> <p>2) Week 12のUAS7のベースラインからの変化量  Week 12 のUAS7（平均値）は、両群ともベースラインに比べて減少した。Week 12 のUAS7のベースラインからの変化量は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群がプラセボ群に比べて大きく、変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は-10.02 であり、有意差がみられた（<math>p &lt; 0.0001</math>、ANCOVA t-検定）。</p> <p>3) Week 12のUAS7が6以下の被験者の割合  Week 12 のUAS7 が6 以下の被験者の割合は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群（52.4%）がプラセボ群（12.0%）と比べて高く、有意差（<math>p &lt; 0.0001</math>、CMH 検定を用いてベースラインのUAS7（<math>&lt;</math> 中央値、<math>\geq</math> 中央値）及び体重（<math>&lt; 80</math> kg、<math>\geq 80</math> kg）で層別解析）がみられた。</p> <p>4) Week 12のUAS7が0の被験者の割合  Week 12 のUAS7 が0 の被験者の割合は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群（33.7%）がプラセボ群（4.8%）と比べて高く、有意差（<math>p &lt; 0.0001</math>、CMH 検定を用いてベースラインのUAS7（<math>&lt;</math> 中央値、<math>\geq</math> 中央値）及び体重（<math>&lt; 80</math> kg、<math>\geq 80</math> kg）で層別解析）がみられた。</p> <p>統計学的検定は全体の有意水準を両側0.05とし、階層順を用いて第一種の過誤を制御することで多重性を調整した。</p>
<p>安全性の結果</p>	<p>全期間の副作用発現率は、オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群で11.1%（28/252 例）、プラセボ群で13.3%（11/83 例）であった。いずれかの投与群で3 例以上の被験者に発現した副作用は、頭痛（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群6 例）、注射部位紅斑（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群4 例）、注射部位腫脹（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群4 例）、脱毛症（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群3 例、プラセボ群2 例）、蕁麻疹（オマリズマブ（遺伝子組換え）300mg群3 例）であった。</p>

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

腎障害及び肝障害を有する患者における体内動態については、「VII-10.特定の背景を有する患者」の項を参照すること。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

1) 気管支喘息

ゾレアを投与した全ての気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（終了）

調査目的	本剤の使用実態下での長期使用の安全性及び有効性の確認と、問題点の把握を目的とするとともに、承認時まで十分に評価できなかった本剤の喘息増悪抑制効果を確認する。
調査デザイン	全例調査
対象患者	既存治療で喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息患者
症例数	調査票固定症例数 3,673 例
調査期間等	調査期間：2009年3月13日～2017年1月25日、観察期間1年間
主な評価項目	安全性：有害事象、副作用、重篤な有害事象、重点調査項目及びアレルギー性合併症の状態 有効性：総合評価、喘息増悪関連イベント、喘息症状、呼吸機能検査
主な調査結果	調査票固定症例数は3,673例であった。このうち安全性解析対象症例は3,620例、有効性解析対象症例は3,593例であった。 <安全性> 安全性解析対象例は3,620例で副作用は292例に438件報告され、発現割合は8.07%（292/3,620例）であった。器官別大分類で主なものは、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率が最も高く2.46%（89/3,620例）、次いで「皮膚および皮下組織障害」が2.29%（83/3,620例）、「神経系障害」が1.05%（38/3,620例）であった。主な副作用は、倦怠感が34件、蕁麻疹が25件、浮動性めまいが19件、発熱及び発疹が各18件であった。 重篤な副作用は36例に見られ、主なものは、アナフィラキシー反応が4件、喘息及び筋力低下が3件、過敏症及び悪心が2件であった。これらの転帰は、全て回復又は軽快であった。 <有効性> 総合評価は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前と比較し、医師により5段階（極めて良好、良好、まあまあ良好、不変、悪化）で判定した。なお、本剤投与2ヵ月未満の中止症例で中止時の総合評価が収集されていない症例では利用可能なデータがないことから、総合評価の集計に含めず、有効性解析対象症例のうち前述の症例を除く3,585例で集計した。 最終評価時の総合評価は、「極めて良好」が15.43%（553/3,585例）、「良好」が34.09%（1,222/3,585例）、「まあまあ良好」が23.99%（860/3,585例）、「不変」が18.41%（660/3,585例）、「悪化」が3.18%（114/3,585例）であった。 総合評価が「極めて良好」、「良好」を有効として算出した最終評価時の有効率は、49.51%（1,775/3,585例）であった。

気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（新たに設定された投与換算表に該当する用法・用量）（終了）

調査目的	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での本剤の安全性及び有効性を検討する
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	既存治療で喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息患者で、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
症例数	調査票固定症例数 401 例
調査期間等	調査期間：2013 年 9 月 2 日～2018 年 11 月 14 日、観察期間：52 週
主な評価項目	安全性：副作用・感染症の発現状況 有効性：医師による総合評価、呼吸機能検査、喘息増悪関連イベント
主な調査結果	<p>調査票固定症例数は 401 例であった。このうち安全性解析対象症例は 392 例、有効性解析対象症例は 390 例であった。</p> <p>安全性： 副作用は 26 例 34 件認められ、副作用の発現率は 6.63%（26/392 例）であった。器官別大分類で主な副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 2.55%（10/392 例）で最も高く、次いで「皮膚および皮下組織障害」が 1.28%（5/392 例）であった。基本語別で主な副作用は、蕁麻疹が 0.77%（3/392 例）で、喘息、関節痛、注射部位紅斑、及び発熱が各 0.51%（2/392 例）で、その他の事象はすべて 1 例であった。重篤な副作用は喘息が 2 例、アナフィラキシー反応、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、及び発熱の各 1 例であった。転帰はアナフィラキシー反応及び発熱が回復、喘息の 2 例及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が軽快であった。</p> <p>有効性： 医師による総合評価では最終評価時が有効の割合は 50.00%（195/390 例）で、無効の割合は、50.00%（195/390 例）であった。呼吸機能検査を実施し、FVC、FEV<sub>1.0</sub>、% FEV<sub>1.0</sub>、V50（FEF50%）、V25（FEF75%）の最終評価時での投与開始時からの変化量は、いずれも投与開始時と比較して増加した。喘息増悪関連イベントの評価では、「全身性ステロイドの追加治療が必要となった喘息症状の悪化」、「喘息による入院」、「喘息による救急治療室受診」、「喘息のために仕事（家事を含む）や学校を休んだ」を、各イベントの発現回数を 364 日換算し、投与前及び投与後で比較した結果、いずれのイベントの発現回数も投与前と比較して投与後で減少した。</p>

小児の気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（終了）

調査目的	小児の気管支喘息患者で、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検討する
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	既存治療で喘息症状をコントロールできない難治の小児の気管支喘息患者
症例数	調査票固定症例数 127 例
調査期間等	調査期間：2013 年 9 月 2 日～2019 年 5 月 31 日、観察期間：104 週
主な評価項目	安全性：副作用・感染症の発現状況 有効性：医師による総合評価、喘息増悪関連イベント
主な調査結果	<p>調査票固定症例数は 127 例であり、安全性解析対象 症例及び有効性解析対象症例も各 127 例であった。</p> <p>安全性：</p>

	<p>副作用は13例に20件認められ、副作用の発現率は10.24% (13/127例)であった。器官別大分類別の副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が3.94% (5/127例)、「免疫系障害」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、及び「皮膚および皮下組織障害」が各1.57% (2/127例)、「心臓障害」、「血管障害」、及び「胃腸障害」が各0.79% (1/127例)であった。基本語別の副作用は、発熱が2.36% (3/127例)、蕁麻疹が1.57% (2/127例)であり、その他の副作用は各1例であった。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>有効性：          医師による総合評価では最終評価時が有効の割合は、77.17% (98/127例)で、無効の割合は22.83% (29/127例)であった。本剤投与16週間時点で投与継続と判断された長期継続症例118例では、最終評価時が有効の割合は77.97% (92/118例)で、無効の割合は22.03% (26/118例)であった。喘息増悪関連イベントの評価では、「全身性ステロイドの追加治療が必要となった喘息症状の悪化」、「喘息による入院」、「喘息による救急治療室受診」、「喘息のために学校を休んだ」について、各イベントの発現回数を364日換算し集計した結果、1~4回以上の症例数は、いずれのイベントでも投与前と比べて投与後で減少し、0回の症例数は、いずれのイベントでも投与前と比べて投与後で増加した。</p>
--	---

**2) 特発性の慢性蕁麻疹**

特発性の慢性蕁麻疹患者に対する、ゾレアの使用実態下における長期投与時等の安全性、及び有効性を評価する特定使成績調査

**3) 季節性アレルギー性鼻炎**

12歳以上18歳未満の既存治療で効果不十分な重症又は最重症の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたゾレアの特定使用成績調査

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

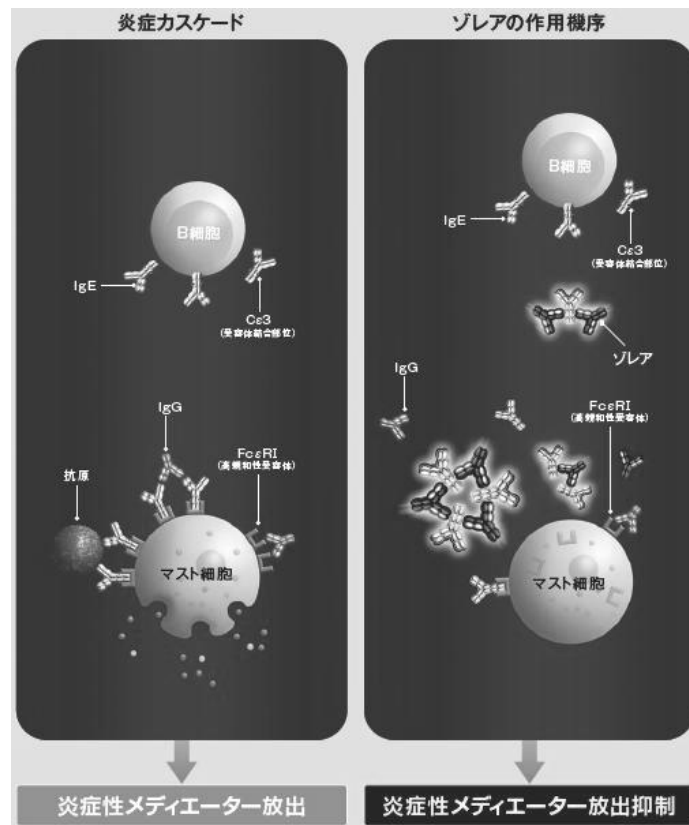
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オマリズマブ（遺伝子組換え）と薬理的に関連すると考えられる化合物は存在しない。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

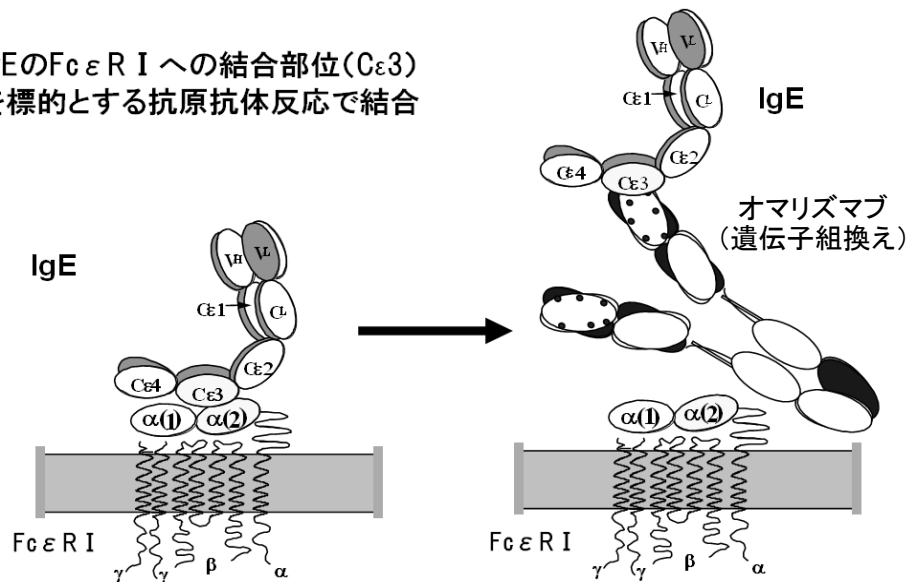
免疫グロブリン E (IgE) は B 細胞から分泌される Ig のサブタイプの 1 つであり、IgE が肥満細胞や好塩基球上の高親和性 IgE 受容体である  $Fc\epsilon RI$  に結合し、抗原などにより IgE が架橋されると、受容体が凝集し細胞が活性化する。細胞が活性化することで、ヒスタミンやロイコトリエンなどの炎症性メディエーターが放出され、気管支喘息においては、気道の慢性炎症、気道狭窄、気道過敏性の亢進、気管支痙攣などの症状を起こす。季節性アレルギー性鼻炎においても、植物花粉とマスト細胞表面に結合した IgE が抗原抗体反応を起こし、マスト細胞の脱顆粒並びに好酸球等の炎症性免疫細胞の活性化を誘導した結果、発作・反復性くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉、眼のかゆみ、涙目などの症状を起こす。





オマリズマブ（遺伝子組換え）は、マウス抗 IgE 抗体（MaE11）を親抗体としてヒト化した抗ヒト IgE モノクローナル抗体である。オマリズマブ（遺伝子組換え）は、IgE 上の FcεRI 結合部位である Cε3 領域を標的とすることで IgE と FcεRI の結合を阻害する。その結果、好塩基球、肥満細胞などによる脱顆粒及びこれに引き続く各種炎症性メディエーターの遊離が抑制される。さらにオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与により、喀痰中の好酸球比率の低下と好塩基球上の FcεRI の発現抑制が認められた。オマリズマブ（遺伝子組換え）はアレルギーカスケードの初期反応を阻止するが、それ自体は IgE を架橋しないためアナフィラキシーを惹起しにくい抗体製剤である。

**IgEのFcεRI への結合部位(Cε3)を標的とする抗原抗体反応で結合**



**(2) 薬効を裏付ける試験成績**

**1) IgE に対する阻害作用**

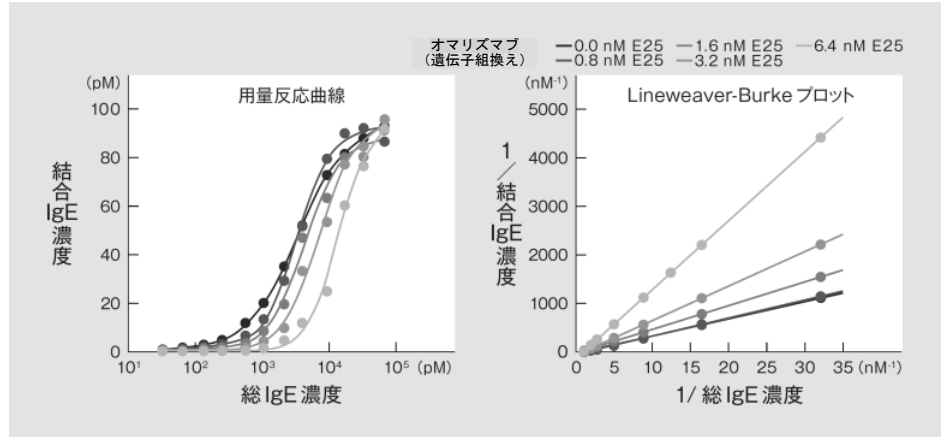
オマリズマブ（遺伝子組換え）はヒト IgE と FcεRI の結合を競合的に阻害し、血清中遊離 IgE 濃度を減少させた。なお、オマリズマブ（遺伝子組換え）は FcεRI に結合した IgE を架橋しない。

**①血清中遊離 IgE 濃度の減少作用（臨床試験：1304 試験）<sup>7)</sup>**

中等症から重症のアレルギー性喘息患者 315 例（オマリズマブ（遺伝子組換え）群 151 例、プラセボ群 164 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、オマリズマブ（遺伝子組換え）が既治療に上乗せで 16 週間投与された。投与開始後 16 週の血清中遊離 IgE 濃度は、投与量及び投与間隔によらずほとんどの患者で 25ng/mL 以下まで低下した（投与開始前値に対する抑制率の中央値：投与開始後 16 週 89.8～99.0%抑制）。

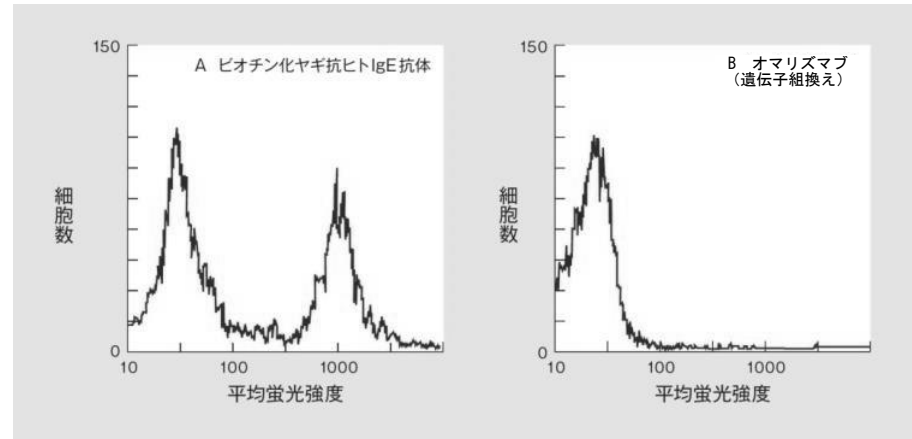
②FcεRI への IgE の結合に対する競合的阻害作用 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

FcεRI の細胞外ドメインである α サブユニットと IL-2 受容体の膜貫通及び細胞内ドメインのコンストラクトを構築し、これをチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入した。細胞表面の FcεRI とヒト <sup>125</sup>I-IgE の結合を種々の濃度のオマリズマブ (遺伝子組換え) 存在下で測定したところ、<sup>125</sup>I-IgE と FcεRI の最大結合量を変えることなく反応曲線を右方シフトさせ、Lineweaver-Burke プロット解析より、その阻害様式は競合的阻害と考えられた。



③FcεRI と結合した IgE に対する結合能 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

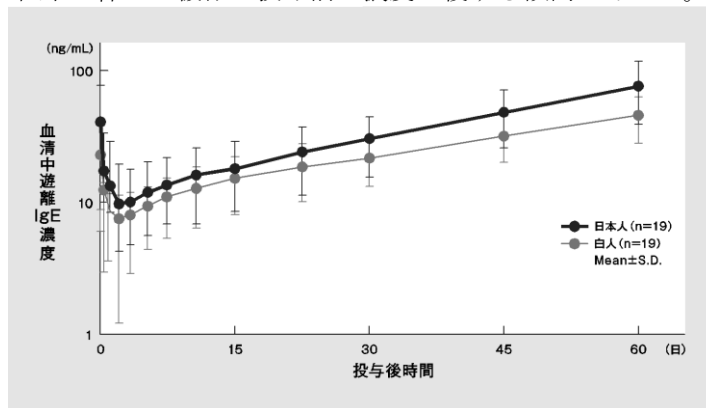
ヒト好塩基球と IgE をプレインキュベートし、FcεRI にヒト IgE を結合させた後、ビオチン化オマリズマブ (遺伝子組換え) もしくはビオチン化ヤギ抗ヒト IgE 抗体を添加して培養し、蛍光標識細胞をフローサイトメトリー法で解析した。ヤギ抗ヒト IgE 抗体でみられたピークは (A)、ヤギ抗体が FcεRI に結合した IgE と結合することを意味する。一方、オマリズマブ (遺伝子組換え) の場合、そのようなピークはみられなかったことから (B)、オマリズマブ (遺伝子組換え) は FcεRI と結合した IgE に対する結合能がない抗ヒト IgE 抗体と考えられた。



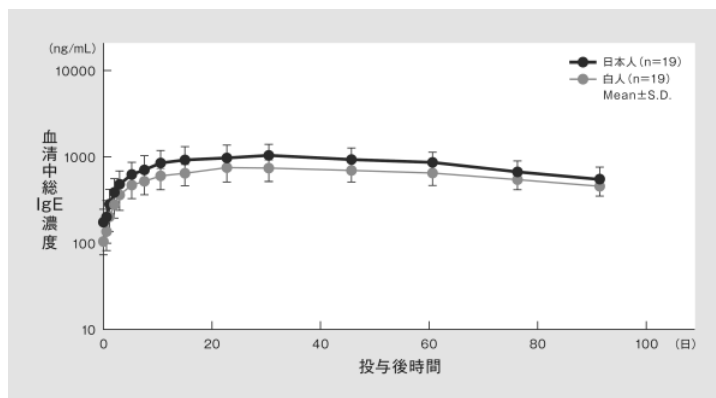
<参考>

### 単回投与時の血清中遊離 IgE 濃度の減少作用 (薬物動態試験 : 2206 試験)<sup>25)</sup>

白人及び日本人健康成人男性 (投与前の遊離 IgE 濃度の平均値はそれぞれ 86.8ng/mL 及び 119.2ng/mL) を対象に、オマリズマブ (遺伝子組換え) 150mg を単回皮下投与したところ、血清中遊離 IgE 濃度は投与後 24~48 時間(中央値)に最低濃度に達し、その後、血清中総オマリズマブ (遺伝子組換え) 濃度の低下に伴って緩徐に投与前の濃度に復する傾向にあった。



血清中総 IgE 濃度は緩やかに上昇し、投与後 7 日で C<sub>max</sub> に達し、その後減少する傾向が認められた。



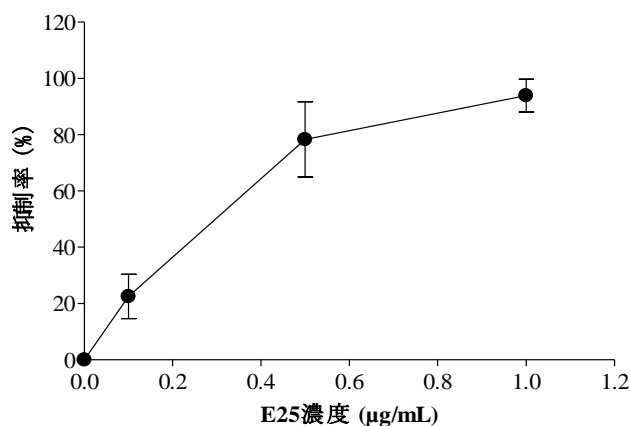
## 2) ヒスタミン遊離に対する効果

### ① ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離抑制作用 (in vitro)<sup>26)</sup>

ブタクサ特異的 IgE での感作時にオマリズマブ (遺伝子組換え) を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された。

健常人より調製した好塩基球をブタクサ特異的 IgE 及び 0.01~2 µg/mL のオマリズマブ (遺伝子組換え) を含むヒト血漿とともに 2 時間 37°C でインキュベートした。ヒスタミン遊離反応を終了させ、遠心後、上清に含まれるヒスタミン濃度をイムノアッセイ法により測定し、遊離抑制率を算出した。

オマリズマブ (遺伝子組換え) は、ヒト好塩基球からのブタクサ抗原誘発ヒスタミン遊離作用を濃度依存的に抑制した。



②気管支喘息患者の好塩基球からのヒスタミン遊離抑制作用（臨床試験）<sup>27)</sup>

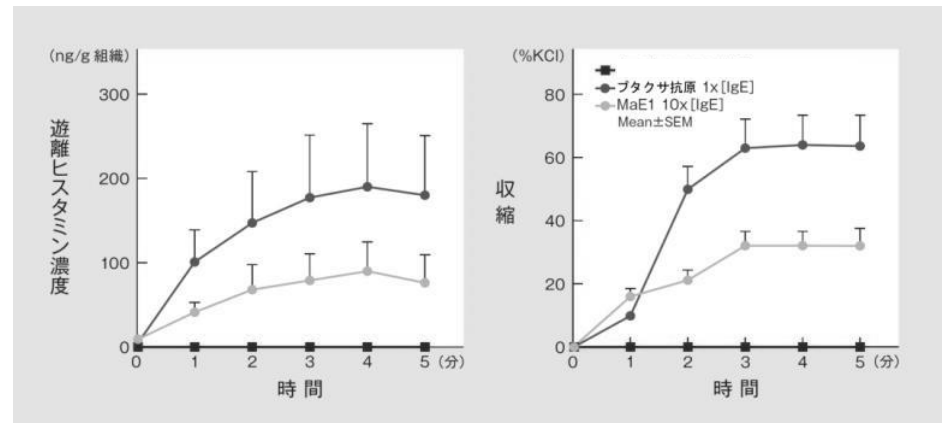
CFC<sup>註)</sup>ベクロメタゾン 500～1000 $\mu$ g/日相当の吸入ステロイドを必要とする中等度から重度の気管支喘息患者 35 例を対象とし、オマリズマブ（遺伝子組換え）又はプラセボを皮下投与し、好塩基球からのヒスタミン遊離量を測定した。投与量は患者の体重及び血清中 IgE 濃度により決定し、2 又は 4 週毎に 1 回、52 週間皮下投与した。投与開始後 16 週間は吸入ステロイド薬の投与量は一定とし、続く 12 週間で漸減し、その後は適切な用量で管理した。オマリズマブ（遺伝子組換え）投与開始後 16 週において、抗原刺激による好塩基球からのヒスタミン遊離量は低下し、プラセボとの間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。治療終了 3 ヶ月後に測定した好塩基球からのヒスタミン遊離量については、ベースライン値と同程度であった。

注)CFC（クロロフルオロカーボン）：骨格に塩素原子を含み、オゾン層特定破壊物質として知られている。世界的に規制された結果、現在では HFA（ヒドロフルオロアルカン）ガスを用いた加圧式定量噴霧式吸入器が使われている。

<参考>

ヒト肺組織切片のヒスタミン遊離及び収縮抑制作用（*in vitro*）<sup>28)</sup>

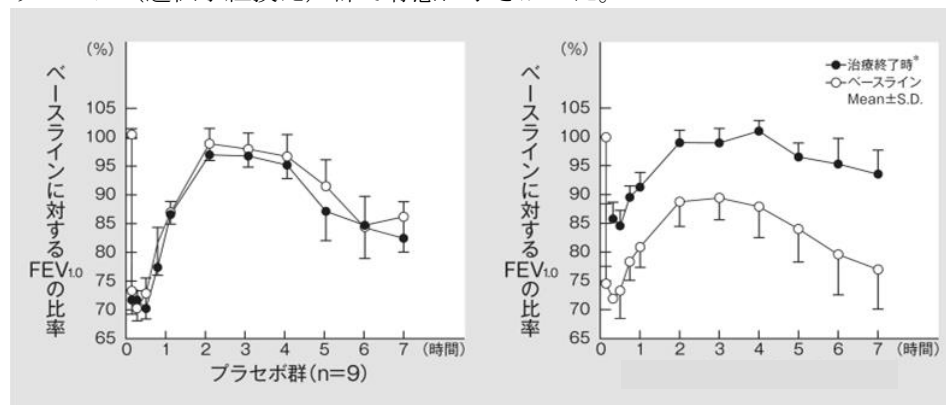
ヒト肺組織切片をブタクサ過敏感症患者血清と培養して受動感作させた後、ブタクサ抗原を添加するとヒスタミン遊離と収縮反応が誘発される。オマリズマブ（遺伝子組換え）存在下で肺組織を感作させたところ、抗原によるヒスタミン遊離と収縮反応は完全に抑制された。一方、MaE1 抗体存在下で感作させたときの抑制作用は部分的であった。



### 3) 気道収縮に対する効果（気管支喘息患者を対象とした臨床試験）<sup>28, 29)</sup>

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された。

吸入 $\beta_2$ 刺激薬のみを使用している軽症アレルギー性喘息患者 19 例に対してオマリズマブ（遺伝子組換え）0.5mg/kg 又はプラセボを週 1 回 9 週間静脈内投与し、抗原吸入によりアレルギー反応を誘発させ、1 時間後における FEV<sub>1.0</sub> の低下を即時型喘息反応、2~7 時間後における低下を遅発型喘息反応として観察した。その結果、プラセボ群では即時型及び遅発型喘息反応とも認められたが、オマリズマブ（遺伝子組換え）群ではベースラインにおいて認められた即時型及び遅発型喘息反応はいずれも抑制された。また、FEV<sub>1.0</sub> の最大低下率は、即時型及び遅発型喘息反応のいずれにおいてもプラセボ群と比較してオマリズマブ（遺伝子組換え）群で有意に小さかった。



\*オマリズマブ（遺伝子組換え）の投与は投与開始 56 日後まで行い、その 1 週間後に抗原吸入後の FEV<sub>1.0</sub> を測定した。

注) 本剤の気管支喘息に対する承認された用法及び用量は、「通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75~600mg を 2 又は 4 週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、投与量換算表により設定する。」である。（「V-3. 用法及び用量」参照）

### 4) 気道過敏性に対する効果（気管支喘息患者を対象とした臨床試験）<sup>30)</sup>

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した。

吸入 $\beta_2$ 刺激薬のみを使用している軽症アレルギー性喘息患者 20 例に、オマリズマブ（遺伝子組換え）又はプラセボを静脈内投与し、FEV<sub>1.0</sub> を 20% 以上降下させるのに必要な吸入メサコリン濃度（PC<sub>20</sub>）を指標とし、オマリズマブ（遺伝子組換え）が気道過敏性を減少させるかどうかを確認した。投与開始後 76 日において、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与により PC<sub>20</sub> は有意に増加した。

注) 本剤の気管支喘息に対する承認された用法及び用量は、「通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75~600mg を 2 又は 4 週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、投与量換算表により設定する。」である。（「V-3. 用法及び用量」参照）

### 5) 高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) 発現に対する作用

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験 (臨床薬理試験) <sup>31)</sup>

中等症から重症のアレルギー性喘息患者において、オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与前には好塩基球細胞膜上の FcεRI 数は約 220,000 (中央値) であったのに対し、投与開始 3 ヶ月後には約 8,300 (中央値) となり、約 97% の減少がみられた。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「○気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)、○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)、○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)」である。

### 6) 気管支喘息患者を対象とした臨床試験 <sup>32)</sup>

オマリズマブ (遺伝子組換え) 又はプラセボを、2% 以上の喀痰好酸球増多を伴う軽度から中等度の持続性喘息患者 45 例 (オマリズマブ (遺伝子組換え) 群 22 例、プラセボ群 23 例) に、2 又は 4 週に 1 回 16 週間皮下投与した (投与量は患者の体重及び血清中 IgE 濃度により決定)。投与開始後 16 週の喀痰中の好酸球比率は、プラセボ群では投与前後で有意な変化が認められなかったのに対し、オマリズマブ (遺伝子組換え) 群ではベースラインから有意に減少し、プラセボ群に対しても有意な差が認められた。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 作用発現時間

該当資料なし

#### 2) 作用持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な  
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され  
た血中濃度

1) プレフィルドシリンジ製剤（以下、PFS 製剤）と凍結乾燥製剤の生物学的同等性試験（外国人のデータ）（C2101 試験）<sup>43)</sup>

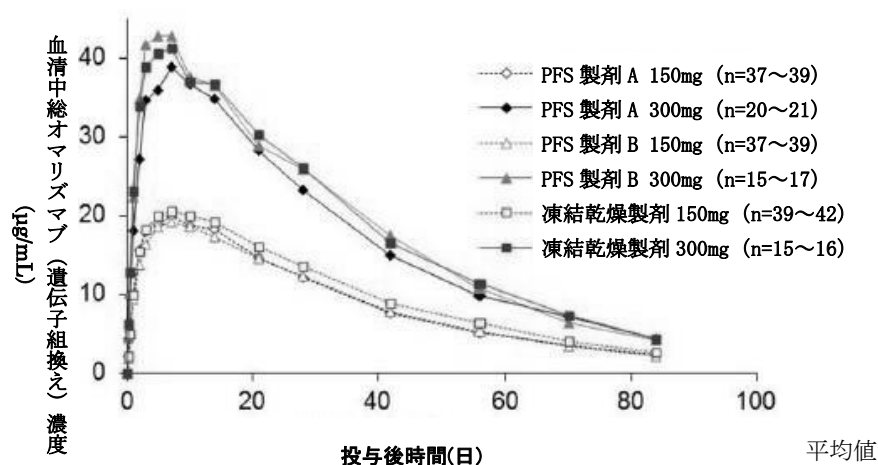
外国人健康成人、軽症～中等症のアレルギー性喘息患者並びに季節性及び通年性の鼻炎患者 180 例（年齢：18～65 歳、血清中総 IgE 濃度：30～300IU/mL、体重：45.8～90.0kg）に、オマリズマブ（遺伝子組換え）の凍結乾燥製剤と PFS 製剤（A 及び B\*）を用いて、オマリズマブ（遺伝子組換え）150mg 又は 300mg を単回皮下投与した。投与量は各被験者の体重及びスクリーニング時の血清中 IgE 濃度に基づく投与量換算表により決定した。投与量で補正した  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び  $AUC_{inf}$  について、製剤を固定効果とし、スクリーニング時の体重を共変量として解析したところ、各薬物動態パラメータの製剤間の幾何平均値の比及び 90%信頼区間はすべて 0.8～1.25 の範囲内にあったことから、PFS 製剤と凍結乾燥製剤は生物学的に同等であることが示された。

\* A：製造から 6～12.7 カ月の PFS 製剤、B：製造から 18 カ月後の PFS 製剤

本試験で用いた投与量換算表

Screening IgE [IU/mL]	Body weight [kg]				
	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90
≥30-100	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg
>100-200	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg
>200-300	300mg	300mg			

血清中総オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移



投与量で補正した薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ /投与量 (ng/mL)/mg	$AUC_{last}$ /投与量 (日・ $\mu$ g/mL)/mg	$AUC_{inf}$ /投与量 (日・ $\mu$ g/mL)/mg
PFS製剤 A (n=60)	141±28.1 (20.0)	5.15±1.12 (21.8)	5.62±1.41 <sup>注1)</sup> (25.1)
PFS製剤 B (n=56)	147±39.8 (27.1)	5.23±1.32 (25.2)	5.70±1.51 (26.5)
凍結乾燥製剤 (n=58)	151±51.2 (33.9)	5.66±1.88 (33.3)	6.09±2.04 <sup>注2)</sup> (33.4)

注1) n=57、注2) n=55

平均値±標準偏差 (変動係数%)

投与量で補正した薬物動態パラメータの比較

	幾何平均値		凍結乾燥製剤に対するPFS製剤の幾何平均の比 上段：PFS製剤 A 下段：PFS製剤 B 推定値[90%信頼区間]
	上段：PFS製剤 A 下段：PFS製剤 B	凍結乾燥製剤	
$C_{max}$ /投与量 (ng/mL)/mg	137 (n=60) 143 (n=56)	143 (n=58)	0.95[0.88、1.03] 1.00[0.92、1.08]
$AUC_{last}$ /投与量 (日・ $\mu$ g/mL)/mg	4.99 (n=60) 5.12 (n=56)	5.34 (n=58)	0.93[0.87、1.00] 0.96[0.89、1.03]
$AUC_{inf}$ /投与量 (日・ $\mu$ g/mL)/mg	5.42 (n=57) 5.55 (n=56)	5.74 (n=55)	0.94[0.87、1.02] 0.97[0.89、1.05]

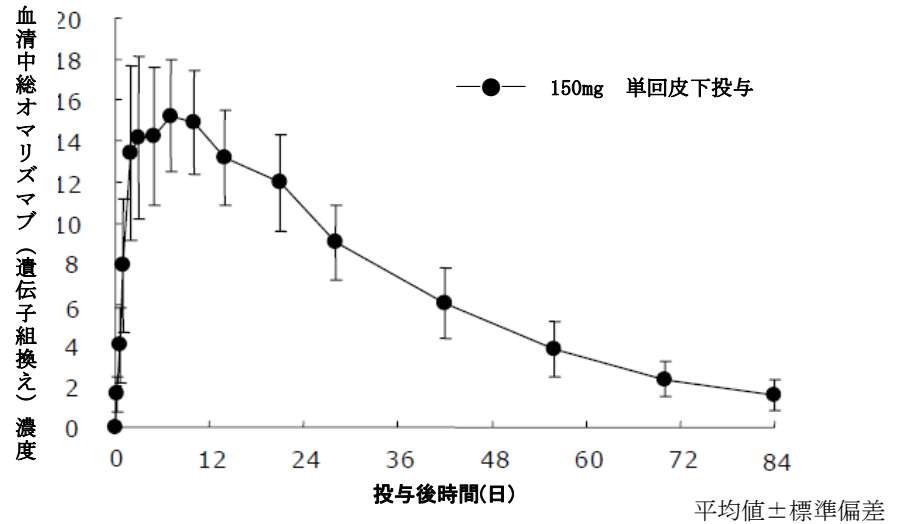
注) 本剤の承認された効能又は効果は「○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）、○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）、○特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）」である。



2) 成人：国内単回投与試験（150mg）（2206 試験）<sup>25)</sup>

日本人健康成人男子 19 例（血清中総 IgE 濃度：32～96IU/mL、体重：50.5～69.8kg）に、オマリズマブ（遺伝子組換え）150mg を単回皮下投与した。その時の血清中総オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

血清中総オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移



150mg 単回投与時の血清中総オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ (n=19)

T <sub>max</sub> (日)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (日)	AUC <sub>0-inf</sub> (日・µg/mL)	V <sub>z</sub> /F (L)	CL/F (mL/日)
7 [2~14]	16.7±2.7	21.0±3.5	642±134	7.25±1.33	242±45.4

T<sub>max</sub>は中央値[範囲]、その他は平均値±標準偏差

3) 成人：国内反復投与試験（1304 試験）<sup>7,33)</sup>

中等症から重症のアレルギー性気管支喘息患者に、オマリズマブ（遺伝子組換え）を 150mg、225mg、300mg、375mg を 2 週間隔又は 4 週間隔で反復皮下投与した。投与開始後 16 週までの血清中総オマリズマブ（遺伝子組換え）、遊離 IgE 及び総 IgE 濃度のトラフ濃度は以下のとおりであった。

投与間隔	投与量 (被験者数)	血清中総オマリズマブ (遺伝子組換え) 濃度(ug/mL)	血清中 遊離IgE濃度 (ng/mL)	血清中 総IgE濃度 (ng/mL) <sup>注)</sup>
4週間隔	150mg (n=23)	18.9 (8.69) 17.6 [2.21、45.8]	13.4 (5.60) 11.6[7.01、25.0]	757 (355) 650[351、1,920]
	300mg (n=57)	36.6 (15.1) 38.0 [1.12、98.0]	16.2 (10.2) 12.4 [3.86、64.8]	1,720 (720) 1,520 [636、3,650]
2週間隔	225mg (n=31)	65.4 (22.9) 61.8 [15.1、117]	12.9 (5.98) 11.1[6.01、27.9]	2,300 (817) 2,260 [96.1、4,120]
	300mg (n=26)	83.4 (29.1) 85.2 [18.8、149]	13.9 (7.06) 11.1 [4.75、36.2]	3,340 (1,120) 3,150 [1,640、5,960]
	375mg (n=13)	87.1 (30.5) 84.1 [34.7、127]	13.7 (4.99) 12.9 [5.00、22.6]	3,730 (1,090) 3,620 [1,390、5,720]

上段：平均値（標準偏差）、下段：中央値[最小値、最大値]

注)：2.42ng/mL=1 IU/mL

4) 小児：国内小児臨床試験 (B1301 試験)<sup>9)</sup>

国内小児臨床試験 (B1301 試験) にて日本人小児アレルギー性喘息患者 (6歳以上15歳以下) を対象とし、非盲検下でオマリズマブ (遺伝子組換え) を24週間反復投与時の PK/PD、有効性及び安全性を検討した。本試験ではオマリズマブ (遺伝子組換え) 24週間投与後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均が目標とした 25ng/mL 以下に抑制されることを主要評価項目とし、さらに日本人小児患者での薬物動態及び遊離 IgE 濃度の抑制効果を検討した。

対象患者のベースライン時の血清中 IgE 濃度は 416.3±278.387IU/mL (平均値±標準偏差) であり、オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与期間 (24週間) 終了時の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均 [95%信頼区間] は 15.551 [13.844、17.469] ng/mL と、目標濃度の 25ng/mL 以下に抑制された。  
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験 1. 気管支喘息 ③国内小児臨床試験 (B1301 試験)」参照)

5) 成人：海外臨床薬理試験 (2208 試験)<sup>34)</sup> (外国人のデータ)

軽症～中等症の海外成人アレルギー性喘息患者を対象とした非盲検、反復投与試験において、オマリズマブ (遺伝子組換え) 450、525、600 mg を初回及び2週間後 (Day15) に計2回投与し、オマリズマブ (遺伝子組換え) の安全性、忍容性を評価した。血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) の薬物動態パラメータ (消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) 並びにクリアランス (CL/F)) は1回あたりの投与量 75～375mg での結果と同様であることが示された。

	450mg (12例)	525mg (8例)	600mg (10例)
T <sub>max</sub> (日)	20.0 [15.0-24.1]	19.0 [15.0-24.0]	17.0 [15.0-21.0]
C <sub>max</sub> (µg/mL)	121.9±53.2	161.2±30.4	148.1±38.0
T <sub>1/2</sub> (日)	19.9±2.7	21.6±2.9	17.6±3.8
AUC <sub>0-inf</sub> (日・µg/mL)	4602±944	6666±1570	5964±1910
Vz/F (L)	5.750±0.904	5.176±1.538	5.372±1.314
CL/F (mL/日)	203.65±44.25	165.49±39.28	220.25±66.42

T<sub>max</sub>は中央値[範囲]、その他は平均値±標準偏差

遊離 IgE 濃度は初回投与後いずれの投与群においても速やかに低下し、2回目の投与 (Day15) 後においてもその濃度低下は同様であった。

投与量 (被験者数)	2回目の投与 (Day15) 後の 最低血清中遊離IgE濃度 C <sub>min</sub> (ng/mL)
450mg (12例)	12.09±2.30
525mg (8例)	12.18±2.65
600mg (10例)	16.26±5.09

平均値±標準偏差

6) 成人：海外臨床薬理試験（2210 試験）<sup>29)</sup>（外国人のデータ）

軽症～中等症の成人アレルギー性喘息患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験において、ベースライン IgE 濃度別にグループに分けを行い、オマリズマブ（遺伝子組換え）を既存治療に追加投与した。標準的な IgE 濃度群（Group1）、高 IgE 濃度群（Group2）において抗原誘発気道収縮に対するオマリズマブ（遺伝子組換え）の抑制効果の検討を主目的とした他、探索的目的として、オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の関連を検討した。プラセボ群としてスクリーニング時 IgE 濃度 30～300IU/mL、700～2000IU/mL 各 8 例ずつ、計 16 例を設定した。

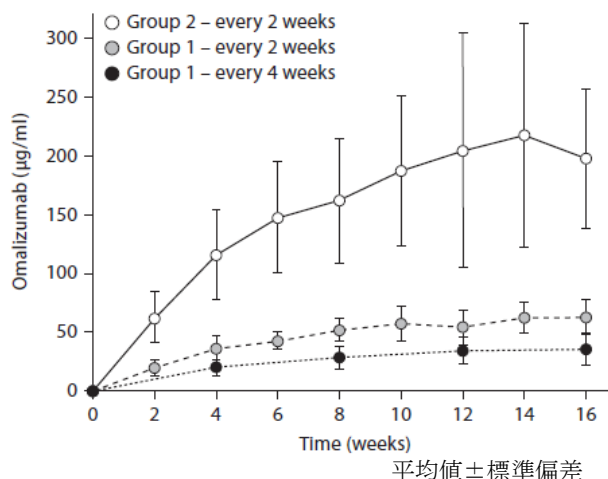
試験デザイン

		Group1 (標準的なIgE濃度群)	Group2 (高IgE濃度群)
例数		18	16
スクリーニング時IgE濃度 (IU/mL)		30～300	700～2,000
用法 及び 用量*	治験薬投与量 (mg)	150、225、300、375	450、525、600
	投与間隔	2週、又は4週	2週
	投与期間	12週間	14週間
追跡治療期		12週間	

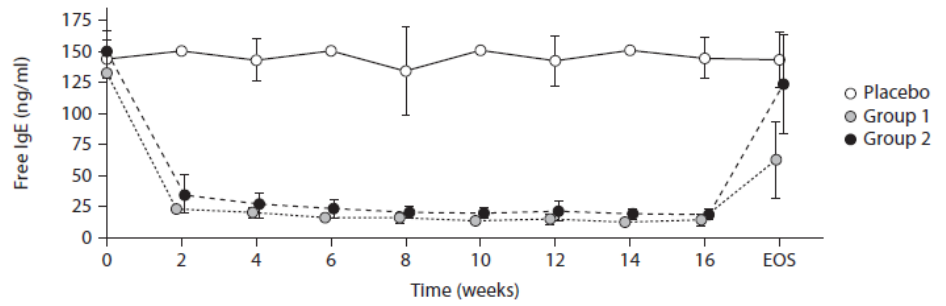
\*用法及び用量についてはGroup1では試験実施当時（2008年6月）EUにて既承認であった投与量換算表に基づく用量を設定した。Group2ではシミュレーションに基づき、血清中遊離IgE濃度を中央値で11ng/mL以下に低下させることができると推定される用量に設定した。

反復投与時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度は、Group1では2週間隔、4週間隔ともに同様な濃度推移を示した。Group2での濃度値は個体間でのばらつきが大きかったものの投与期間内で定常状態に達した。

反復投与時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移  
(投与前及び最終投与から2週間又は4週間後のトラフ濃度を含む)



遊離 IgE 濃度は投与後速やかに低下し、いずれのオマリズマブ（遺伝子組換え）投与群においても平均で 25ng/mL 以下の低下が認められ、投与期間中持続していた。



平均値±標準偏差

7) スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験 (F1301 試験) <sup>45)</sup>

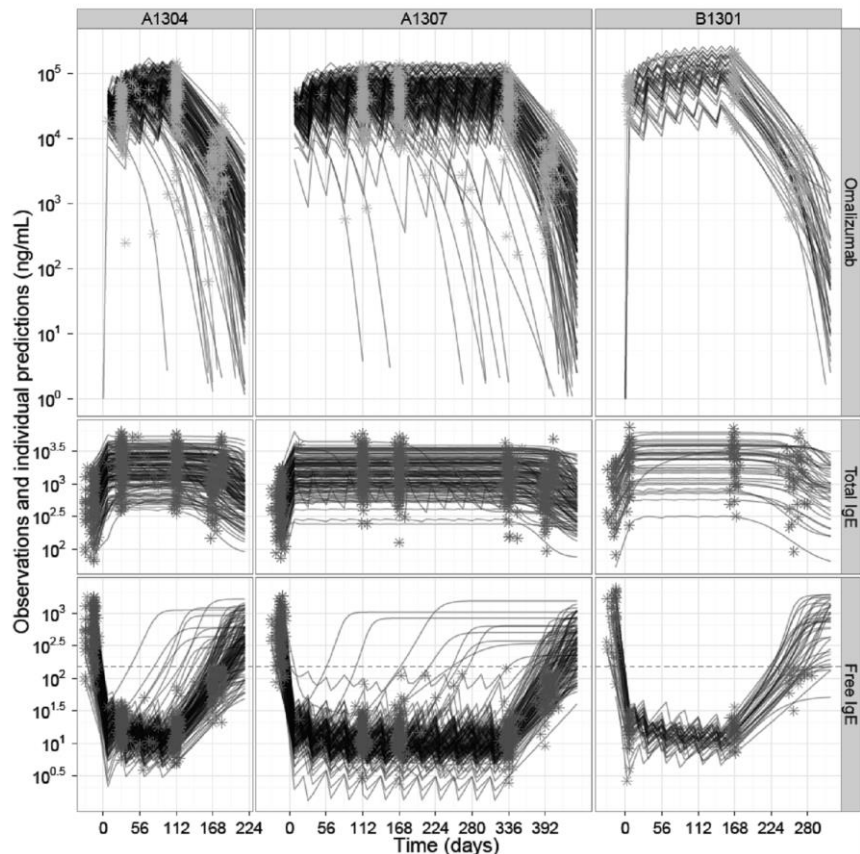
「V-5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照

8) 気管支喘息患者における母集団解析（日本人及び外国人）の成績<sup>35)</sup>

外国人集団（小児：IA05 及び 010C、010E 試験、成人：2208 及び 2210 試験、他 7 試験。オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量：75～600mg）の結果に基づく母集団 PK/PD モデルを用いて、日本人臨床試験（小児：B1301 試験、成人：1304 及び 1307 試験。オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量：75～375mg）の薬物動態及び薬力学的効果の適合性を評価した。

日本人臨床試験（小児：B1301 試験、成人：1304 及び 1307 試験）における血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度、総 IgE 濃度、及び遊離 IgE 濃度の実測値は母集団 PK/PD モデルでのシミュレーション結果と良好な適合性が認められた。

血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）、総 IgE 及び遊離 IgE 濃度の実測値とシミュレーション結果



各個体の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）、総 IgE 及び遊離 IgE 濃度の実測値（\*）及び推定値（曲線）を示す。

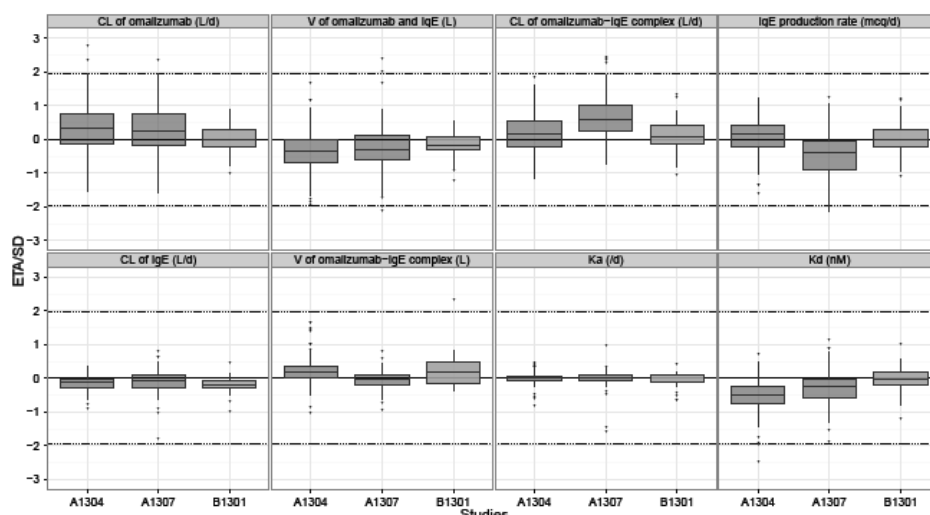
遊離 IgE 濃度推移グラフ内の点線は定量上限値（150 ng/mL）を示す。

遊離 IgE 濃度のベースライン値は総 IgE 濃度測定値を用いた。

母集団 PK/PD モデルを用いて、日本人臨床試験（小児：B1301 試験、成人：1304 及び 1307 試験）での各 PK/PD パラメータを算出し、母集団平均からの分散を比較した。

日本人小児及び成人患者での各 PK/PD パラメータは外国人集団の結果から得られた母集団平均と近似し、概ねその分散は 2 倍の標準偏差（95%信頼区間）内に含まれていた。したがって、日本人小児、日本人成人及び外国人集団において、オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態、遊離 IgE 濃度抑制効果は同様であることが示された。

日本人成人（1304 及び 1307 試験）及び小児患者対象試験（B1301 試験）における PK/PD パラメータの個体間変動（ETA）の分散



日本人成人試験（A1304、A1307）及び小児試験（B1301）の外国人集団での母集団平均 0 からの分散を示す。縦軸は標準偏差（SD）のユニットを示し、点線は 95%信頼区間の範囲を示す。

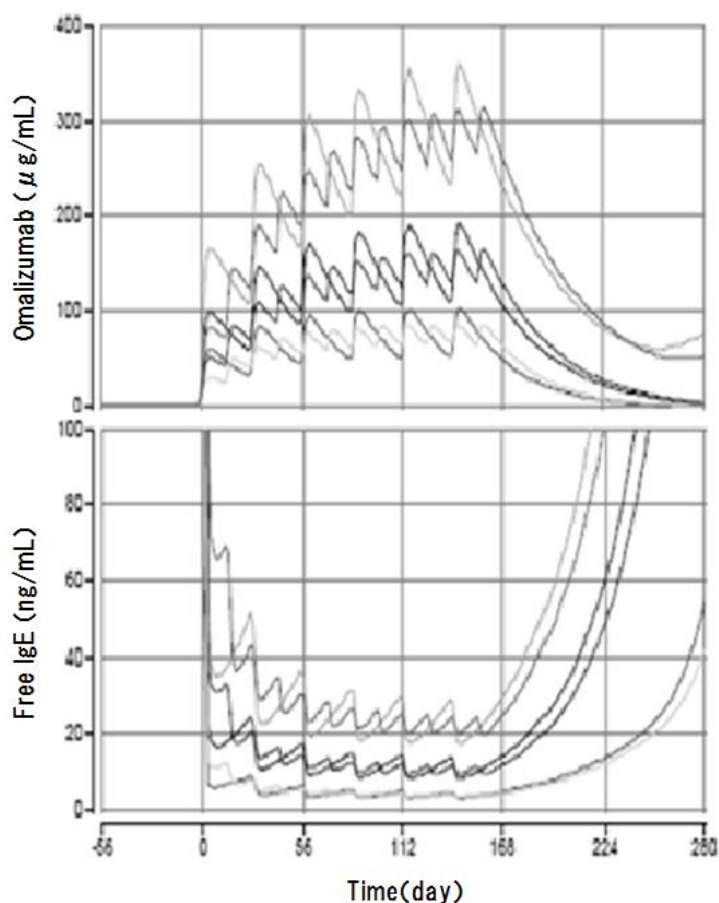
CL：クリアランス、V：分布容積、Ka：吸収速度定数、Kd：オマリズマブ（遺伝子組換え）-IgE 複合体の平衡定数

社内資料：母集団解析/薬力学解析

## 9) 2 週間隔及び 4 週間隔投与での PK/PD シミュレーション結果<sup>35)</sup>

患者の通院負担軽減を目的として、オマリズマブ（遺伝子組換え）を 2 週間隔の 225 mg 投与を 4 週間隔で 450mg 投与に変更、2 週間隔の 300mg 投与を 4 週間隔で 600mg 投与に変更した場合の PK/PD シミュレーションを行った。変更前の各投与量での血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度を比較したとき、体重が 40~50kg、投与前 IgE 濃度が 500~600IU/mL で 300mg を 2 週間隔投与した場合に、血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度は最も高値を示し、定常状態における  $C_{max}$  の 95%信頼区間の上限値は 300~320 $\mu$ g/mL であった。同一の条件において、4 週間隔で 600mg 投与時の定常状態における  $C_{max}$  の上限値は 350~370 $\mu$ g/mL であり、2 週間隔での 300mg 投与時に比べて約 15%の上昇であった。遊離 IgE 濃度推移は定常状態においては 2 週間隔から 4 週間隔投与に変更後も同様の推移を示し、目標とする抑制効果が達成できることが示唆された。

2 週間隔及び 4 週間隔投与でのオマリズマブ（遺伝子組換え）濃度及び遊離 IgE 濃度推移のシミュレーション結果



体重 40～50 kg、ベースライン IgE 濃度 500～600 IU/mL に該当する外国人患者での 2 週間隔（300 mg）及び 4 週間隔（600 mg）投与時のオマリズマブ（遺伝子組換え）濃度（上図： $\mu\text{g/mL}$ ）及び遊離 IgE 濃度（下図： $\text{ng/mL}$ ）推移のシミュレーション結果を示す。2 週間隔及び 4 週間隔で各群 1,000 例分算出し、95%信頼区間 上限（97.5 percentile）、幾何平均、95%信頼区間 下限（2.5 percentile）に該当する推移をそれぞれ示す。

社内資料：母集団解析/薬力学解析

10) 特発性の慢性蕁麻疹患者における母集団解析<sup>14)</sup>（外国人のデータ）

外国人慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（Q4557g）及び海外第Ⅲ相試験（Q4881g、Q4882g 及び Q4883g）データを用いて検討した。アレルギー性喘息の適応症では、体重及びベースライン IgE に基づく用法及び用量を設定していることから、特発性の慢性蕁麻疹患者でのオマリズマブ（遺伝子組換え）の固定用量、体重による用量調節又は体重とベースライン IgE 濃度による用量調節時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度（トラフ値）及び有効性への影響を検討した。

体重による用量調節又は体重とベースライン IgE 濃度による用量調節は、固定用量に比べて有効性の個体間変動（ばらつき）の臨床的に意味のある改善を認めなかった。したがって、慢性蕁麻疹では体重及びベースライン IgE 濃度によるオマリズマブ（遺伝子組換え）の用量調節の必要はないと考えられた。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当しない

## VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) 吸収速度定数 該当資料なし
- (3) 消失速度定数 該当資料なし

### <参考>

日本人健康成人男性を対象にオマリズマブ（遺伝子組換え）を固定用量（75、150、300 及び 375mg で各投与群とも n=12）で単回皮下投与した試験（1101試験）において、最終消失相の半減期は 17～20 日であった。<sup>13)</sup>

- (4) クリアランス 日本人健康成人男性を対象にオマリズマブ（遺伝子組換え）を固定用量（75、150、300 及び 375mg で各投与群とも n=12）で単回皮下投与した試験（1101試験）において、体重で規格化した全身クリアランス（CL/F）は 2.90～3.19mL/日/kg で、投与量にかかわらずほぼ一定の値を示した。また、体重で規格化した分布容積（Vz/F）は 71.6～82.9mL/kg で、オマリズマブ（遺伝子組換え）の絶対的バイオアベイラビリティ（62～71%）を考慮すると、実質の分布容積（Vz）は全身の血漿容積である 42.5mL/kg とほぼ同様の値であった。<sup>13)</sup>
- (5) 分布容積 「VII-2. (4) クリアランス」の項参照
- (6) その他 該当しない

## VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因 該当資料なし

## VII-4. 吸収

オマリズマブ（遺伝子組換え）は皮下注用製剤で、注射部位の皮下組織から循環血液に移行する。オマリズマブ（遺伝子組換え）を皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 62～71% で<sup>36,37)</sup>、皮下投与部位から体内に分布する過程で非特異的な蛋白分解酵素によって分解・消失すると考えられている。

## VII-5. 分布

ヒトで全身組織への分布を検討していないが、組織への移行性は非常に低いと考えられる。オマリズマブ（遺伝子組換え）は IgE と複合体を形成するが、その大きさは限定的で、*in vitro*あるいは *in vivo*において 100 万ダルトンを超える複合体は認められていない。

### <参考>

#### カニクイザルにおける単回投与試験（静脈内投与）<sup>38)</sup>

雌雄カニクイザルに <sup>125</sup>I-E25 の 0.03 及び 0.51mg/kg を静脈内投与したときの組織内放射能濃度を測定した。0.03 及び 0.51mg/kg 投与群における <sup>125</sup>I-E25 投与後 1 時間の各組織における放射能濃度の最高値は全血で、それぞれ 0.367 及び 5.800µg eq./mL であった。他の組織中放射能濃度は全血に比べ低い値を示し、全血中放射能濃度の次に高い値を示した腎臓では、それぞれ 0.087 及び 1.318µg eq./mL で、全血中濃度の 24 及び 23% であった。また、肝臓ではそれぞれ全血中濃度の 17 及び 18% であった。投与後 96 時間においても両投与群ともに全血中の濃度がそれぞれ 0.066 及び 1.066µg eq./mL と最も高かった。

- (1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし



(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし 「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし 「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
VII-6. 代謝	<p>&lt;参考&gt; オマリズマブ（遺伝子組換え）は蛋白質であることから、オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態に蛋白結合は関与しないと考えられる。</p>
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>オマリズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与後のバイオアベイラビリティは 62～71%で、皮下投与部位から体内に分布する過程で非特異的な蛋白分解酵素によって分解・消失すると考えられている。遊離オマリズマブ（遺伝子組換え）の血中からの消失には、オマリズマブ（遺伝子組換え）の骨格であるヒト IgG と同様の消失機構、そして標的リガンドである IgE との複合体としての消失機構の 2 つが考えられている。オマリズマブ（遺伝子組換え）は分子量約 149kDa の蛋白質であり、薬物代謝酵素（チトクローム P450）などによる酸化・還元反応による代謝を受けず、IgG と同様に Fc 受容体や他の生体内受容体を介して肝臓や脾臓などの網内系により捕捉されて血中より消失すると考えられている。一方、エンドサイトーシスで細胞内へ取り込まれたオマリズマブ（遺伝子組換え）のうち、Fc 受容体と結合したものは分解から保護され、血中にリサイクルされると考えられている。IgE との複合体は網内系の Fc<math>\gamma</math> 受容体に結合して血中より消失すると推定されており、一般に Fc<math>\gamma</math> 受容体を介する血中からの消失は IgG の見かけの消失に比べて速いとされていることから、IgE との複合体のクリアランスは遊離体より大きいと考えられている。オマリズマブ（遺伝子組換え）を臨床用量の範囲で投与した場合、IgE との複合体の割合は遊離体と比較して小さく、総オマリズマブ（遺伝子組換え）のクリアランスは、主として遊離体のクリアランスが反映されていると推定されている。実際に臨床用量の範囲でのオマリズマブ（遺伝子組換え）の消失半減期は 14.3～28.2 日で、IgG の消失半減期（20～30 日）とほぼ同様の値を示している。</p>
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	オマリズマブ（遺伝子組換え）は蛋白質であることから、薬物代謝酵素の酸化・還元作用で代謝を受けるとは考えられない。
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	<p>該当しない</p> <p>&lt;参考&gt; 本剤は皮下投与であるため。</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
VII-7. 排泄	オマリズマブ（遺伝子組換え）は蛋白質であることから、未変化体の尿中や糞中への排泄が主要な排泄経路とは考えられない。

VII-8. トランスポーターに関する情報	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt; オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態に、一般に相互作用の原因となる薬物代謝酵素（CYP450 など）、トランスポーター及び蛋白結合などは関与しないと考えられる。</p>
VII-9. 透析等による除去率	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt; オマリズマブ（遺伝子組換え）は蛋白質であることから、腹膜透析、血液透析、直接血液灌流で除去されるとは考えられない。</p>
VII-10. 特定の背景を有する患者	<p>高齢者における薬物動態試験 該当資料なし</p> <p>腎機能障害患者における薬物動態 該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt; 腎機能が低下した患者を対象とした臨床試験は実施していない。オマリズマブ（遺伝子組換え）の分子量は大きいため、体内からの消失に腎臓の関与はないと考えられる。</p> <p>肝機能障害患者における薬物動態 該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt; 肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。遊離オマリズマブ（遺伝子組換え）の血中からの消失には、オマリズマブ（遺伝子組換え）の骨格であるヒト IgG と同様の消失機構、そして標的リガンドである IgE との複合体としての消失機構の 2 つが考えられている。オマリズマブ（遺伝子組換え）は、IgG と同様に Fc 受容体や他の生体内受容体を介して肝臓や脾臓などの網内系により捕捉されて血中より消失すると考えられている。また、IgG のままであれば胆汁中にも排泄される。</p>
VII-11. その他	<p>該当しない</p>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	該当しない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p><b>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</b> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関する注意」を参照すること。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>8. 重要な基本的注意</b> 〈効能共通〉</p> <p>8.1 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。</p> <p>8.2 本剤の投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。 [11.1.1、15.1.1 参照]</p> <p>8.3 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。</p> <p>8.4 本剤の投与中止により、通常、遊離 IgE 濃度及び症状が治療前の状態に戻る。</p> <p>8.5 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、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させること。</p> <p>8.6 本剤は IgE と複合体を形成し、遊離 IgE を減少させる。IgE は寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の 1 つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。</p> <p>8.7 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>8.1 本剤の使用は難治の気管支喘息患者（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）、重症又は最重症季節性アレルギー性鼻炎患者（既存治療で効果不十分な患者）又はヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の効果が不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者（既存治療で効果不十分な患者）に限られ、その使用の適否を適正に判断するためには各疾患の診療経験が豊富であることなど、治療に精通していることが望まれることから設定した。</p>

8.2 オマリズマブ（遺伝子組換え）投与によるショック、アナフィラキシーは、国内臨床試験では認められていないが、気管支喘息患者を対象とした海外成人臨床試験において、アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応がオマリズマブ（遺伝子組換え）群 0.13%（7例/5,367例）、プラセボを含む対照群 0.03%（1例/3,087例）に認められており、発現頻度は低いもののオマリズマブ（遺伝子組換え）群の方が高い傾向であった。また、気管支喘息患者を対象とした海外小児臨床試験では、オマリズマブ（遺伝子組換え）群 0.2%（1例/624例）、プラセボ群 0.3%（1例/302例）に認められている。海外市販後の自発報告においては、アナフィラキシーと報告された事象及びアナフィラキシーとは報告されていないがアナフィラキシーの可能性のある過敏性反応\*が、合計 124 例で認められており、オマリズマブ（遺伝子組換え）の推定処方患者数（約 57,300 例）を基に算出した発現頻度は 0.2%であった。このうち、約 1/3 がオマリズマブ（遺伝子組換え）投与後 30 分未満に発現していたが、約 1/3 はオマリズマブ（遺伝子組換え）投与後 30 分から 6 時間で発現しており、残りは投与後 6 時間を超えてから発現していた。また、初回投与後だけでなく長期間の定期的投与後においても発現していた。<sup>39)</sup> これらについて、患者への十分な説明と指導が必要と考え、CCDS\*\*に準拠して設定した。（「Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項の解説参照）

\*アナフィラキシーの可能性のある過敏性反応：

皮膚・粘膜組織の症状があり、以下の 1、2 の症状のうち少なくとも 1 つが認められ、他に特定可能な原因がない状況でオマリズマブ（遺伝子組換え）との間に時間的関係が認められるもの。

1. 呼吸障害
2. 血圧低下、又はそれに関連した末梢組織の症状

\*\* CCDS（企業中核データシート：company core data sheet）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、オマリズマブ（遺伝子組換え）の CCDS はスイス ノバルティス社で作成されています。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報を記載しています。これは、世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう逐次改訂を行っています。

8.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群、以下 CSS）は重症喘息に合併して発症することが知られており、喘息患者の CSS 罹患率は、34.6 例/1,000,000 人・年（幅は 0～67 例）であることが報告されている。<sup>40)</sup> オマリズマブ（遺伝子組換え）の国内外の臨床試験において、CSS は認められなかったが、市販後の自発報告において認められており、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現していた。稀な疾患であるが、重篤な疾患であるため、オマリズマブ（遺伝子組換え）使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状・徴候の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意することが必要であるため設定した。

8.4 気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において、オマリズマブ（遺伝子組換え）の投与終了後 1 年以内には遊離 IgE 濃度が治療前のレベルまで徐々に戻り、症状が再燃することがある。また、慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験においても、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与終了後には臨床効果が徐々に減弱することが確認されている。特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（E2306 試験）での追跡調査終了時（24 週：投与終了後 12 週）では、臨床症状はベースラインの状態まで戻ることにはなかったが、24 週での週間そう痒スコア及び UAS7 の値、並びにベースラインからの変化量はオマリズマブ（遺伝子組換え）300 mg 群とプラセボ群で類似していた。

8.5 オマリズマブ（遺伝子組換え）投与により、めまい、疲労、失神、傾眠の副作用が発現する可能性があるため、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注意する必要がある。

8.6 寄生虫に関する有害事象は、国内臨床試験において認められなかった。オマリズマブ（遺伝子組換え）の標的である IgE は、寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の 1 つと考えられており、オマリズマブ（遺伝子組換え）が寄生虫感染のリスクを増大させる可能性は完全には否定できない

め、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意するよう設定した。

- 8.7 オマリズマブ（遺伝子組換え）投与により、他のアレルギー疾患の症状が変化する可能性があり、適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもあることから、担当する医師と適切に連携すること及び患者に対しては医師の指示なく治療を変更しないよう指導するよう、注意を喚起した。

本剤は食物アレルギー等の合併する他のアレルギー性疾患に対しても臨床効果を示す可能性があるが、その治療の目的に使用されるものではないため、当該アレルギー性疾患に対しては適切に治療される必要があり、適切な治療が行われなかった場合には、喘息等の症状が急激に悪化し、場合によっては死亡に至るおそれもある。そのため、本剤投与中止後の疾患管理も含め、本剤による治療開始時から合併するアレルギー性疾患の主治医と適切に連携し、患者に対しては医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を自己判断で変更することのないように指導すること。

#### ゾレア皮下注 75 mgシリンジ及び 150 mgシリンジ

##### 〈気管支喘息、特発性の慢性蕁麻疹〉

- 8.8 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

(解説)

- 8.8 本剤は在宅自己投与可能な薬剤として「厚生労働大臣の定める注射薬」のリストに追加された。それに伴い、本剤が自己投与可能であること、及び投与開始にあたっての注意喚起を追記した。

#### ゾレア皮下注 75 mgシリンジ及び 150 mgシリンジ

##### 〈気管支喘息〉

- 8.9 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
- 8.10 本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- 8.11 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

(解説)

- 8.9 本剤は長期管理薬として用いられる薬剤であり、喘息の急性増悪（発作）時の発作治療薬ではない。急性増悪（発作）時には、発作治療薬による適切な治療が必要であり、患者に十分説明しておく必要がある。
- 8.10 国内外の臨床試験において、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与中でも喘息増悪などの症状を発現する患者が一部に認められている。オマリズマブ（遺伝子組換え）投与中、大発作をみた場合は、短時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激薬等の気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与するなど適切な処置が必要である。
- 8.11 オマリズマブ（遺伝子組換え）投与によるステロイド減量効果をみた臨床試験は実施していないが、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与中、ステロイド薬を減量する場合には、症状の悪化等が生じることのないよう、十分な管理下で徐々に行うことが必要であるため設定した。

ゾレア皮下注用 75mg 及び 150mg

**〈気管支喘息〉**

- 8.8 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
- 8.9 本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- 8.10 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

(解説)

上記に同じ

**VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**(1) 合併症・既往歴等のある患者**

ゾレア皮下注 75 mg シリンジ及び 150 mg シリンジ

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者**

アレルギー反応を起こすおそれがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス由来）を含む。

(解説)

ゾレア皮下注 75 mg シリンジ及び 150 mg シリンジの注射針部分のカバーに乾燥天然ゴム（ラテックス由来）成分が含まれる可能性があることから、ラテックス過敏症に関する注意を記載した。

**(2) 腎機能障害患者**

該当しない

**(3) 肝機能障害患者**

該当しない

**(4) 生殖能を有する者**

該当しない

**(5) 妊婦**

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。

(解説)

妊娠に対する影響を検討するための臨床試験は実施していない。しかし、オマリズマブ（遺伝子組換え）がヒト IgG 骨格を有することから、オマリズマブ（遺伝子組換え）が血液-胎盤関門を通過することが予想され、サルを用いた動物実験においてもオマリズマブ（遺伝子組換え）の胎盤通過が認められている。

「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照

<参考>

「X II -2. 海外における臨床支援情報 1) 妊婦への投与に関する情報」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

授乳に対する影響を検討するための臨床試験は実施していない。オマリズマブ（遺伝子組換え）がヒトにおいて乳汁中に排泄されるかどうかは不明であるが、IgG はヒトの乳汁中に排泄されることから、オマリズマブ（遺伝子組換え）がヒトの乳汁中に移行する可能性が予想される。さらにサルを用いた動物実験において、オマリズマブ（遺伝子組換え）が乳汁中及び新生児の血清で認められている。

「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 6歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

〈季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 気管支喘息においては、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する国内外の臨床試験は実施していない。

9.7.2 6歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした国内外の小児臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

9.7.3 季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する国内外の臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

(解説)

高齢者へ投与する場合の一般的な注意として記載した。高齢者では、一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下していることが多いので、本剤を投与する場合は患者の状態を注意深く観察しつつ慎重に投与すること。

VIII-7. 相互作用

該当しない

〈参考〉

オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態に、一般に相互作用の原因となる薬物代謝酵素（CYP450 など）、トランスポーター及び蛋白結合などは関与しないと考えられる。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

VIII-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

**11.1 重大な副作用**  
**11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）**  
 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等があらわれることがある。本剤投与後 2 時間以内に発現することが多いが、2 時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。 [8.2、15.1.1 参照]

(解説)

国内の臨床試験では報告されていないが、海外の臨床試験及び市販後の報告において症例が集積され、CCDS においても注意喚起されている。重篤化する危険性が予測されるため、重大な副作用として設定した。なお、頻度は国内の臨床試験でみられなかったため不明とした。このような異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うよう、十分注意すること。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	—	鼻咽頭炎	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染
血液	—	—	血小板数減少	出血
神経系障害	—	頭痛	傾眠、めまい	錯感覚、失神
血管障害	—	—	潮紅	起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	—	—	咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫
胃腸障害	—	—	消化不良、悪心	下痢、上腹部痛
過敏症	—	蕁麻疹	そう痒症、発疹	血管浮腫、血清病 <sup>注)</sup>
皮膚	—	—	—	光線過敏、脱毛
筋骨格系	—	—	四肢痛、筋骨格痛	関節痛、筋痛、関節腫脹
全身障害	—	—	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱、けん怠感	体重増加、インフルエンザ様疾患
注射部位	紅斑、腫脹	そう痒感、疼痛、出血、熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感	—

注) III型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の発疹）、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。



- 1) 気管支喘息を対象とした国内成人臨床試験（1304、1303）における副作用の種類別発現状況一覧（承認時まで）  
別紙参照
- 2) 気管支喘息を対象とした国内小児臨床試験（1301）における副作用の種類別発現状況一覧（承認時まで）  
別紙参照
- 3) スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301）における副作用の種類別発現状況一覧（承認時まで）  
別紙参照
- 4) 特発性の慢性蕁麻疹を対象とした国際共同試験における副作用の種類別発現状況一覧（承認時まで）  
別紙参照
- 5) 特発性の慢性蕁麻疹を対象とした国際共同試験における副作用の種類別発現状況一覧（日本人）（承認時まで）  
別紙参照
- 6) 国内臨床試験 6 試験（気管支喘息+季節性アレルギー性鼻炎）及び国際共同試験 1 試験（特発性の慢性蕁麻疹）の日本人部分集団を併合した副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 7) 全ての気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別別一覧  
別紙参照
- 8) 気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 9) 小児の気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中 IgE と複合体を形成するため、IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が上昇する。従って、本剤投与中の IgE 測定値を、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高 IgE 血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。〔7.3 参照〕

（解説）

オマリズマブ（遺伝子組換え）はヒト化 IgG 抗体で、血中遊離 IgE と結合して複合体を形成する。IgE の消失半減期よりも IgE : IgG 複合体の消失半減期が長いこと、IgE の消失半減期延長として観察され、その結果、血清中総 IgE 濃度が上昇することになる。このため、総 IgE 濃度の上昇は、オマリズマブ（遺伝子組換え）と結合する遊離 IgE 量が増加したことを意味するものではなく、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与中の IgE 測定値を気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法及び用量の再設定に用いてはならない。また、この血清中総 IgE 濃度の上昇は、IgE 産生亢進の指標とならないため、高 IgE 血症を示す疾患の診断やアレルギー性の喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の治療効果の診断の根拠として用いることはできない。なお、遊離 IgE 濃度についてはオマリズマブ（遺伝子組換え）投与により低下する。

VIII-10. 過量投与

該当資料なし

**14. 適用上の注意****14.1 薬剤調整時の注意****14.1.1 調製前の準備**

投与量が 150mg を超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のバイアルを使用する。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18 ゲージ、25 ゲージ）を用意すること。

**14.1.2 調製方法**

本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

**(1) 溶解時には以下の点に留意すること。**

- ・ 18 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1 バイアルあたり日局注射用水を 75mg バイアルの場合 0.9mL、150mg バイアルの場合 1.4mL を採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約 1 分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。
- ・ 次いで約 5 分毎に 5～10 秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。
- ・ 溶解には約 15～20 分程度を要するが、20 分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで約 5 分毎に 5～10 秒間バイアルを回す操作を繰り返す。40 分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

**(2) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、8 時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。****14.2 薬剤投与時の注意****14.2.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。****14.2.2 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を 18 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。**

75mg バイアル：本剤 1 バイアルを日局注射用水 0.9mL に溶解した溶液 0.6mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 75mg に相当する。

150mg バイアル：本剤 1 バイアルを日局注射用水 1.4mL に溶解した溶液 1.2mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 150mg に相当する。

**14.2.3 採取後 25 ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに 5～10 秒を要する場合がある。****14.2.4 1 回につき 1.2mL（150 mg）を超えて投与する場合には、1 箇所あたり 1.2mL を超えないように部位を分けて投与すること。****投与液量一覧表**

オマリズマブ （遺伝子組換え） 投与量	必要バイアル数の例 （組み合わせはこの限りではない）		総投与液量
	75mgバイアル	150mgバイアル	
75mg	1本	—	0.6mL
150mg	—	1本	1.2mL
225mg	1本	1本	1.8mL
300mg	—	2本	2.4mL
375mg	1本	2本	3.0mL
450mg	—	3本	3.6mL
525mg	1本	3本	4.2mL
600mg	—	4本	4.8mL

**(解説)**

本剤は皮下投与による臨床試験において有効性及び安全性が確立されていることから、静脈内あるいは筋肉内への投与は行わないこと。また、投与量換算表も皮下投与を条件として 1 回投与量並びに投与間隔を設定している。

「XIII-2. その他の関連資料」の「ゾレア皮下注用 75mg/150mg の調製及び投与方法」参照

ゾレア皮下注 75mg シリンジ及び 150mg シリンジ

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 投与量が 150mg を超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のシリンジを使用する。
- 14.1.2 投与する約 20 分前に冷蔵庫から取り出し、外箱に入れたまま室温 に戻すこと。
- 14.1.3 針ガードで針が覆われてしまうのを防ぐため、使用前に針ガード作動クリップに触れないこと。

投与液量一覧表

オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与量	必要シリンジ数の例 (組み合わせはこの限りではない)		総投与液量
	75mgシリンジ	150mgシリンジ	
75mg	1本	—	0.5mL
150mg	—	1本	1.0mL
225mg	1本	1本	1.5mL
300mg	—	2本	2.0mL
375mg	1本	2本	2.5mL
450mg	—	3本	3.0mL
525mg	1本	3本	3.5mL
600mg	—	4本	4.0mL

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 14.2.2 投与直前に開封すること。
- 14.2.3 1回につき 1.0mL (150mg) を超えて投与する場合には、1箇所あたり 1.0mL を超えないように部位を分けて投与すること。
- 14.2.4 1回使用の製剤であるため、使用後は再使用せず廃棄すること。

(解説)

「XⅢ-2. その他の関連資料」の「ゾレア皮下注 75mg/150mg シリンジの投与方法」参照

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で 0.1% (7例/5,367例)、小児で 0.2% (1例/624例)であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも 0.2%と推定され、そのうち発現時間別では約 30%が本剤投与 2 時間以降に発現しており、市販後データ及び海外文献報告において、投与回数別では約 70%が本剤投与 3 回目以内に発現していた。 [8.2、11.1.1 参照]

(解説)

海外市販後の自発報告により、本剤投与後に発現したアナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の約 30%が本剤投与 2 時間以降に発現し<sup>39)</sup>、また、市販後データ及び海外文献報告により、約 70%が本剤投与 3 回目以内に発現していたことが報告されている<sup>39)、46)</sup>。

15.1.2 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群 4,254 例で 4.14 例/1,000 人・年（14 例/3,382 人・年）、対照群 3,178 例で 4.45 例/1,000 人・年（11 例/2,474 人・年）であった（発現頻度比：0.93 [95%信頼区間：0.39、2.27]）。また、5 年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群 5,007 例で 16.01 件/1,000 人・年（295 件/18,426 人・年）、対照群 2,829 例で 19.07 件/1,000 人・年（190 件/9,963 人・年）であった（発現頻度比：0.84 [95%信頼区間：0.62、1.13]）。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットの IgE と結合しないことから、実施されていない。

(解説)

国内外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験の併合解析において、オマリズマブ（遺伝子組換え）の悪性腫瘍発現リスク解析が報告されている。<sup>41)</sup> 32 試験の結果から悪性腫瘍発現例数はオマリズマブ（遺伝子組換え）群 4,254 例（のべ観察期間 3,382 年）中 14 例、対照群 3,178 例（のべ観察期間 2,474 年）中 11 例であった。悪性腫瘍発生率はオマリズマブ（遺伝子組換え）群 4.14 例/1,000 人・年、対照群 4.45 例/1,000 人・年であり、発現頻度比は 0.93 [95%信頼区間：0.39、2.27] であった。

海外（米国）の 5 年間の市販後前向きコホート研究（目的：オマリズマブ（遺伝子組換え）群と対照群における長期の臨床安全性の比較、対象患者：12 歳以上の中等度から重度持続型の喘息患者）が行われた。<sup>42)</sup> 悪性腫瘍の発現例数はオマリズマブ（遺伝子組換え）群 5,007 例（のべ観察期間 18,426 年）中 295 件、対照群 2,829 例（のべ観察期間 9,963 年）中 190 件であり、発現頻度はオマリズマブ（遺伝子組換え）群 16.01 件/1,000 人・年、対照群 19.07 件/1,000 人・年であった（発現頻度比：0.84 [95%信頼区間：0.62、1.13]）。

15.1.3 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間 8 週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群 3,342 例で 2.69 例/1,000 人・年（5 例/1,856 人・年）、対照群 2,895 例で 2.38 例/1,000 人・年（4 例/1,680 人・年）であった（発現頻度比：1.13 [95%信頼区間：0.24、5.71]）。内訳は、本剤群で心筋梗塞が 2 例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ 1 例、対照群で心血管死が 3 例、不安定狭心症が 1 例であった。また、5 年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群 5,007 例で 7.52 件/1,000 人・年（115 件/15,286 人・年）、対照群 2,829 例で 5.12 件/1,000 人・年（51 件/9,963 人・年）であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比 1.32 [95%信頼区間：0.91、1.91] であった。

(解説)

国内外の投与期間 8 週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験の併合解析及び米国の市販後観察研究において、動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、対照群と比較してオマリズマブ（遺伝子組換え）群でわずかに高かったものの、統計学的有意差は認められなかった。米国の市販後観察研究については「VIII-12. その他の注意 (1) 15.1.2」の解説を参照

15.1.4 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で 48 週間、国内小児臨床試験で 24 週間、海外成人臨床試験で 5 年間、海外小児臨床試験で 3 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.5 スギ花粉症患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び 12 歳以上の小児を対象として 12 週間の期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 [7.6、17.1.5 参照]

15.1.6 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び 12 歳以上の小児を含む臨床試験で 12 週間、海外の成人及び 12 歳以上の小児の臨床試験で最長 24 週間実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 [7.7、17.1.6 参照]

(解説)

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」参照

15.1.7 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

(解説)

国内の臨床試験において、オマリズマブ（遺伝子組換え）に対する抗体の発現は報告されていない。しかし、海外の臨床試験で抗オマリズマブ抗体を検出した例が報告されている。なお、抗オマリズマブ抗体が認められた症例において、アナフィラキシー等抗体産生に関連した有害事象は認められていない。

(2) 非臨床試験に基づく  
情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは 15mg/kg/週以上（幼若動物）及び 30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは 250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。

(解説)

「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

なお、当該事象はオマリズマブ（遺伝子組換え）の休薬により回復または回復傾向を示した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、血圧、心電図、心拍数及び呼吸数、中枢神経系、腎機能、免疫機能への影響を評価した結果、重篤な副作用の発現を示唆する所見は認められなかった。  
「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

### IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びカニクイザルにオマリズマブ（遺伝子組換え）を皮下投与又は静脈内投与した結果、毒性変化は認められなかった。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)
マウス	静脈内	0、1、10、100
カニクイザル	皮下	0、0.5、5、50
	静脈内	0、0.5、5、50、200

(2) 反復投与毒性試験

マウス及びカニクイザルにオマリズマブ（遺伝子組換え）を皮下投与又は静脈内投与した結果、幼若カニクイザルを除いて、オマリズマブ（遺伝子組換え）投与に関連した異常は認められなかった。幼若カニクイザルを用いた試験では、50mg/kg以上の群で血小板数の減少がみられ、これに関連した二次的变化として、50mg/kg以上の群で骨髄における巨核球の軽度から中等度の増加、投与部位の皮下組織、精囊、胃低腺粘膜又は十二指腸粘膜の出血が、250mg/kg群で出血時間の延長が認められた。

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
マウス	静脈内	週1回、4週間	0、1、10、50	50
カニクイザル	皮下及び静脈内	週3回、4週間	0、0.1、1、5	5
カニクイザル	皮下及び静脈内	週3回、6ヵ月間、又は試験1～59日及び試験122～183日	0、0.1、1、5	5
カニクイザル (幼若)	皮下	週1回、26週間	0、50、250	< 50

また、血小板への影響について検討した結果、カニクイザルでは 15 mg/kg 以上（幼若動物）及び 30mg/kg 以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは 250 mg/kg 群で血小板数の減少がみられた。

動物種	投与経路及び投与期間	投与量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル (成熟及び幼若)	皮下、週1回、4、6及び26週間	0、15、30、50、100、250	15 mg/kg以上の群の幼若動物及び30 mg/kg以上の群の成熟動物で血小板数の減少が、50 mg/kg以上の群で種々の臓器における限局性出血が、100 mg/kg以上の群で骨髄における巨核球増加が認められた
チンパンジー	皮下、週1回、4週間	250	骨髄の巨核球増加を伴う血小板数の減少が認められた

カニクイザル アカゲザル アフリカミドリザル	皮下、週1回 11週間	0、100、250	カニクイザルの100及び250mg/kg群で骨髄の巨核球増加を伴う血小板数の減少がみられた
------------------------------	----------------	-----------	---

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*)

細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いて雄の授胎能に関する試験、雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生、並びに胎盤通過及び乳汁移行に関する試験を実施した結果、生殖発生毒性を示唆する変化は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験において、オマリズマブ（遺伝子組換え）の胎盤通過が認められた。また、出生前及び出生後の発生、並びに胎盤通過及び乳汁移行に関する試験において、オマリズマブ（遺伝子組換え）の胎盤通過及び乳汁移行が認められた。

試験名	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)
雄の授胎能に関する試験	雄性カニクイザル	皮下	試験1、2、3、8、15、22、29、36及び43日	0、3、15、75
雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌性カニクイザル	皮下	第3月経周期の第2、3及び4日、その後妊娠20日まで週1回	0、3、15、75
胚・胎児発生に関する試験	雌性カニクイザル	皮下	妊娠20、21、22、29、36、43及び50日	0、3、15、75
出生前及び出生後の発生、並びに胎盤通過及び乳汁移行に関する試験	雌性カニクイザル	皮下	妊娠120、121及び122日、その後妊娠150日まで週1回、又は分娩後28日まで週1回	0、75

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験 (ウサギ)

ニュージーランドホワイトウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験において、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 溶血性及び血液適合性試験 (*in vitro*)

ヒト又はカニクイザルの血液において、溶血性はみられず、ヒト又はカニクイザルの血清及び血漿に対する適合性が認められた。

2) 交差反応性試験 (*in vitro*)

ヒト又はカニクイザルの組織を用いた交差反応性試験において、リンパ系組織を除き、交差反応性はみられなかった。

3) 抗原性試験

通常の抗原性試験は実施していないが、サル（カニクイザル、チンパンジー、アカゲザル及びアフリカミドリザル）を用いた毒性試験で一般状態に変化はみられず、アナフィラキシーショック様反応の発現は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	<p>製 剤：ゾレア皮下注用 75mg、ゾレア皮下注用 150mg、ゾレア皮下注 75mg シリンジ、ゾレア皮下注 150mg シリンジ          生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>          注) 注意－医師等の処方箋により使用すること          有効成分：オマリズマブ（遺伝子組換え） 劇薬</p>
X-2. 有効期間	<p>ゾレア皮下注用 75mg、ゾレア皮下注用 150mg          有効期間：4 年          ゾレア皮下注 75mg シリンジ、ゾレア皮下注 150mg シリンジ          有効期間：18 ヶ月</p>
X-3. 包装状態での貯法	<p>ゾレア皮下注用 75mg、ゾレア皮下注用 150mg          貯法：2～8℃に保存          ゾレア皮下注 75mg シリンジ、ゾレア皮下注 150mg シリンジ          貯法：2～8℃に保存          「X-4. 取扱い上の注意について」の項参照</p>
X-4. 取扱い上の注意	<p>ゾレア皮下注 75 mg シリンジ及び 150 mg シリンジ</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>20. 取扱い上の注意</b>          外箱に入れたまま（遮光）の状態、凍結を避けて冷蔵庫（2～8℃）で保管すること。</p> </div>
X-5. 患者向け資材	<p>患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り          患者用資材：ゾレアによる治療を受ける患者さま向け投与管理シール（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）「I. 概要に関する項目」、          「XIII. 備考」参照          参照          はじめてのゾレア 気管支喘息（成人）/気管支喘息（小児）/季節性アレルギー性鼻炎/特発性の慢性蕁麻疹          請求先：ノバルティスファーマ フィールドサポートデスク          電話番号：0120-965-101          受付時間：月～金 9:00～17:45（祝日及び弊社休日を除く）  <a href="https://www.novartis.co.jp/about-us/contact-us/novartis-direct#ui-id-1=1">https://www.novartis.co.jp/about-us/contact-us/novartis-direct#ui-id-1=1</a></p>
X-6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分・同効薬：該当する薬剤はない</p>
X-7. 国際誕生年月日	<p>ゾレア皮下注用 75mg、ゾレア皮下注用 150mg          2002 年 6 月（オーストラリア）          ゾレア皮下注 75mg シリンジ、ゾレア皮下注 150mg シリンジ          2009 年 2 月（欧州）</p>
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<p>製造販売承認年月日          ゾレア皮下注用 75mg : 2012 年 9 月 20 日          ゾレア皮下注用 150mg : 2011 年 12 月 12 日          ゾレア皮下注 75mg シリンジ : 2019 年 3 月 26 日          ゾレア皮下注用 15mg シリンジ : 2019 年 3 月 26 日</p> <p>承認番号          ゾレア皮下注用 75mg : 22400AMX01381000          ゾレア皮下注用 150mg : 22300AMX01262000          ゾレア皮下注 75mg シリンジ : 23100AMX00313000          ゾレア皮下注用 15mg シリンジ : 23100AMX00312000</p> <p>薬価基準収載年月日          ゾレア皮下注用 75mg : 2012 年 11 月 30 日          ゾレア皮下注用 150mg : 2012 年 6 月 22 日</p>



ゾレア皮下注 75mg シリンジ : 2019年5月29日  
 ゼレア皮下注用 15mg シリンジ : 2019年5月29日

販売開始年月日 :  
 ゼレア皮下注用 75mg : 2012年11月30日  
 ゼレア皮下注用 150mg : 2009年3月13日  
 ゼレア皮下注 75mg シリンジ : 2019年6月27日  
 ゼレア皮下注用 15mg シリンジ : 2019年6月27日

X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2009年1月21日 「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）」の効能・効果で「ゾレア皮下注用」の製造販売承認を取得  
 2011年12月12日 「ゾレア皮下注用」から「ゾレア皮下注用 150mg」に販売名を変更  
 2012年9月20日 「ゾレア皮下注用 75mg」の剤形追加承認を取得  
 2013年8月20日 「ゾレア皮下注用 75mg」、「ゾレア皮下注用 150mg」の小児適応追加承認を取得  
 2013年8月20日 「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）」に係る用法・用量の承認事項一部変更承認を取得  
 2017年3月24日 「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）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得  
 2019年12月11日 「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）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

気管支喘息（成人）  
 再審査結果通知年月日：2020年3月18日付（厚生労働省発薬生0318第1号）  
 再審査結果：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。  
 気管支喘息（小児適応追加及び用法・用量の変更）  
 再審査結果通知年月日：2021年6月30日付（厚生労働省発薬生0630第1号）  
 再審査結果：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。

X-11. 再審査期間

気管支喘息  
 成人：8年 2009年1月21日～2017年1月20日  
 小児適応追加及び用法・用量の変更：4年 2013年8月20日～2017年8月19日  
 特発性の慢性蕁麻疹：4年 2017年3月24日～2021年3月23日  
 季節性アレルギー性鼻炎：4年 2019年12月11日～2023年12月10日

X-12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X-13. 各種コード

ゾレア皮下注用 75mg、ゾレア皮下注用 150mg

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理コード
ゾレア皮下注用75mg	2290400D2021	2290400D2021	1221701010101	622217001
ゾレア皮下注用150mg	2290400D1033	2290400D1033	1189476010102	621894701

ゾレア皮下注 75 mg シリンジ、ゾレア皮下注 150 mg シリンジ

販売名	厚生労働省薬価 基準記載医薬品 コード	個別医薬品コー ド (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード
ゾレア皮下 注 75 mg シリンジ	2290400G1021	2290400G1021	1268058010101	622680501
ゾレア皮下 注 150 mg シリンジ	2290400G2028	2290400G2028	1268065010101	622680601

X-14. 保険給付上の注意

ヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について

(令和元年 12 月 11 日付 厚生労働省保険局医療課長通知

保医発 1211 第 2 号) 抜粋

- (1) ゾレア皮下注用 75mg、同皮下注用 150mg、同皮下注 75mg シリンジ及び同皮下注 150mg シリンジについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、国内臨床試験の結果等から本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- (2) 本製剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があることから、本製剤の投与状況を合併する他のアレルギー性疾患を担当する医師に連絡する等、適切な連携体制を取れる施設であって、その疾患管理に関して指導及び支援を受ける体制が整っている施設で投与すること。
- (3) 本製剤をスギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎に投与する場合、本製剤の 12 週以降の使用経験は無いため、12 週以降も継続して投与する場合は患者の状態や原因花粉抗原の飛散時期を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。
- (4) 本製剤の投与前に、既存治療を行ってもコントロール不十分な鼻症状が 1 週間以上持続することを同一の医療機関で確認すること。その後、血清中総 IgE 濃度を検査し、当該濃度を基に投与量を設定すること。なお、スギ花粉抗原に対する血清特異的 IgE 抗体がクラス 3 以上 (FEIA 法で 3.5UA/mL 以上又は CLEIA 法で 13.5 ルミカウント以上) の患者が本剤の投与対象である。
- (5) 本製剤を含む薬物療法は対症療法であるが、アレルゲン免疫療法 (減感作療法) は長期寛解も期待できる治療であることから、その年に本製剤を新たにスギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎の患者へ投与する際は、アレルゲン免疫療法 (減感作療法) に関する説明を十分に行うこと。
- (6) 当該スギ花粉シーズン中における本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
  - ① 次に掲げる医師が本製剤に関する治療の責任者として配置されている施設 (「医師要件ア」から「医師要件エ」までのうち該当するもの)
    - 【成人季節性アレルギー性鼻炎患者に投与する場合】
    - ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。
    - イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の臨床経験を有し、そのうち 3 年以上は季節性アレルギー性鼻炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。
    - 【小児季節性アレルギー性鼻炎患者に投与する場合】
    - ウ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。
    - エ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、3 年以上の小児科

診療の臨床研修かつ 3 年以上の季節性アレルギー性鼻炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む 4 年以上の臨床経験を有していること。

- ② 投与量の設定に用いた血清中総 IgE 濃度及び当該検査の実施年月日
- ③ 患者がスギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎であると判断した理由
- ④ 前スギ花粉シーズンにおける鼻症状及び本製剤の投与時における鼻症状。なお、鼻症状としては、くしゃみ発作の 1 日回数、擤鼻の 1 日回数及び鼻閉の状態をそれぞれ記載すること。
- ⑤ 前スギ花粉シーズンに治療に用いた鼻噴霧用ステロイド及びケミカルメディエーター受容体拮抗薬の成分名及び一日投与量
- ⑥ 既存治療で効果不十分と判断した理由
- ⑦ アレルゲン免疫療法（減感作療法）に関する説明内容

(7) 当該スギ花粉シーズン中における本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- ① 本製剤の前回投与時及び当該継続投与時における鼻症状。なお、鼻症状としては、くしゃみ発作の 1 日回数、擤鼻の 1 日回数及び鼻閉の状態をそれぞれ記載すること。
- ② 本製剤と併用しているヒスタミン H1 受容体拮抗薬の成分名及び一日投与量
- ③ 12 週間を超えて本製剤を投与する場合は、継続して投与することが必要かつ適切と判断した理由

オマリズマブ製剤（季節性アレルギー性鼻炎の治療のために使用する場合を除く）の在宅自己注射について

（令和 3 年 8 月 11 日付 厚生労働省保険局医療課長通知

保医発 0811 第 3 号）抜粋

掲示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

(1) ゼレア皮下注用 75mg、同皮下注用 150mg、同皮下注 75mg シリンジ及び同皮下注 150mg シリンジ

- ① 本製剤はオマリズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② ゼレア皮下注 75mg シリンジ及び同皮下注 150mg シリンジについては針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- |   | 社内文献 No.   |
|---|------------|
| 1)秀道広ほか:日皮会誌 121:1339-1388, 2011  | 〔20170169〕 |
| 2)Maurer M. et al.:Allergy. 66(3), 317-30, 2011                             | 〔20170170〕 |
| 3)Spector SL and Tan RA. :Ann Allergy Asthma Immunol, 99(2),190-3,2007      | 〔20170171〕 |
| 4)Kaplan AP. et al.:J Allergy Clin Immunol,122(3),569-73, 2008              | 〔20095225〕 |
| 5)Zuberbier T, et al.:Allergy, 69(7), 868-8,2014                            | 〔20170172〕 |
| 6)Hide M and Hiragun T.: Allergol Int,61(4):517-27,2012                     | 〔20170173〕 |
| 7)Ohta,K et al.:Respirology 14(8),1156,2009                                 | 〔20100362〕 |
| 8)Humbert,M et al. : Allergy 60(3),309,2005                                 | 〔20083599〕 |
| 9)社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験 (B1301)   | 〔20133996〕 |
| 10)Lanier,B et al. : J.Allergy Clin.Immunol.124(6),1210,2009                | 〔20132382〕 |
| 11)社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験 (IA05)、部分集団                                      | 〔20133997〕 |
| 12)社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験   | 〔20170085〕 |
| 13)社内資料：国内臨床試験(忍容性・薬物動態・薬力学試験) (1101)                                       | 〔20090679〕 |
| 14)社内資料：慢性蕁麻疹患者を対象とした母集団薬物動態/薬力学解析 (外国人)                                    | 〔20170086〕 |
| 15)社内資料：海外臨床試験 (006、Q0694g、Q0624g、Q0630g、Q0634g、Q0673g)                     | 〔20090680〕 |
| 16)Saini S. et al.:J Allergy Clin Immunol. 128(3):567-73, 2011              | 〔20170174〕 |
| 17)Vignola,A.M et al.:Allergy 59(7),709-17,2004                             | 〔20083596〕 |
| 18)Ayres,J.G et al.:Allergy 59(7),701-8,2004                                | 〔20083595〕 |
| 19)Saini, SS. et al.J Invest Dermatol 135(1), 67-75, 2015                   | 〔20170089〕 |
| 20)Maurer, M. et al.N Engl J Med 368(10), 924-935, 2013                     | 〔20170088〕 |
| 21)社内資料：国内臨床試験 (1307)   | 〔20090681〕 |
| 22)Kaplan, A. et al.J Allergy Clin Immunol 132(1), 101-109, 2013            | 〔20170087〕 |
| 23)社内資料：薬理試験 (阻害様式)   | 〔20090915〕 |
| 24)Shields,R.L et al. : Int.Arch.Allergy Immunol.107,308,1995               | 〔20083588〕 |
| 25)社内資料：薬物動態試験 (2206)   | 〔20090677〕 |
| 26)社内資料：薬理試験 (ヒスタミン遊離に対する効果及び FcεRI 結合 IgE への影響)                            | 〔20090916〕 |
| 27)Noga,O et al.:Int.Arch.Allergy Immunol.131,46,2003                       | 〔20083594〕 |
| 28)Fahy,J.V et al.:Am.J.Resp.Crit.Care Med.155(6),1828,1997                 | 〔20083589〕 |
| 29)Zielen,S et al. : Int.Arch.Allergy Immunol.160(1),102, 2013              | 〔20132833〕 |
| 30)Boulet,L.P et al.:Am.J.Resp.Crit.Care Med.155(6),1835,1997               | 〔20083590〕 |
| 31)MacGlashan,D.W.Jr et al.:J.Immunol.158,1438,1997                         | 〔20083591〕 |
| 32) Djukanovic,R et al.:Am.J.Resp.Crit.Care Med.170,583,2004                | 〔20083597〕 |
| 33)社内資料：国内臨床試験 (1304)   | 〔20103572〕 |
| 34)社内資料：海外成人臨床薬理試験 (2208)   | 〔20133897〕 |
| 35)社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析   | 〔20133898〕 |
| 36)Busse,W et al.:J.Allergy Clin.Immunol.108,184,2001                       | 〔20083593〕 |
| 37)社内資料：海外臨床試験 (Q0723g)   | 〔20090682〕 |
| 38)Fox,J.A et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther.279,1000,1996                        | 〔20091109〕 |
| 39)Limb, S. L. et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 120 (6) , 1378-1381, 2007 | 〔20090675〕 |
| 40)Loughlin, JE. et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 88 (3) , 319-25, 2002 | 〔20090701〕 |
| 41)Busse W et al.:J.Allergy Clin.Immunol.129(4),983,2012                    | 〔20125990〕 |
| 42)Long,A.A et al.:Ann.Allergy Asthma Immunol.103(3),212,2009               | 〔20133445〕 |
| 43)社内資料：プレフィルドシリンジ製剤と凍結乾燥製剤の生物学的同等性試験 (外国人) (C2101 試験)                      | 〔20190213〕 |

- 44) Hayashi,N.et al.: Br J Clin Pharmacol. 63(5),548,2007 [20095169]  
45) 社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験 [20190555]  
(F1301 試験) (2019年12月11日承認、CTD2.7.6-4.1.1)  
46) Lieberman, PL. et al.: J Allergy Clin Immunol. 2017;140 [20210080]  
(6) :1734-1736.e4.

X I -2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

2021年6月現在、オマリズマブ（遺伝子組換え）は、アレルギー性喘息治療薬として、米国、欧州など世界90カ国以上で、特発性の慢性蕁麻疹の治療薬としては、米国、欧州など世界80カ国以上で承認されている。なお、プレフィルドシリンジ製剤は、2009年2月に欧州、2013年8月にオーストラリア、2016年12月にカナダ、2018年9月に米国で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

- 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）
- 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）<sup>注)</sup>
- 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）

注) 最適使用推進ガイドライン対象

#### 6. 用法及び用量

##### 〈気管支喘息〉

通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mg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。

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

投与量換算表（1回投与量）

4週間毎投与

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

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

2週間毎投与

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

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

地域名	欧州	
販売名	Xolair 75mg/150mg powder and solvent for solution for injection	Xolair 75mg/150mg solution for injection in pre-filled syringe
承認年月	<p>&lt;75mg及び150mg&gt; 2005年10月 アレルギー性喘息：成人及び青少年（12歳以上） 2009年7月 アレルギー性喘息：小児（6歳以上12歳未満） &lt;150mg&gt; 2014年2月 慢性特発性蕁麻疹</p>	<p>&lt;75mg及び150mg&gt; 2009年2月 アレルギー性喘息：成人及び青少年（12歳以上） 2009年7月 アレルギー性喘息：小児（6歳以上12歳未満） &lt;150mg&gt; 2014年2月 慢性特発性蕁麻疹</p>
剤形・含量	凍結乾燥注射剤及び注射用溶解液 75mg：1バイアル中にオマリズマブ75mgを含有する。溶解後は1バイアル中にオマリズマブ125mg/mL（0.6mL中に75mg）を含有する。 150mg：1バイアル中にオマリズマブ150mgを含有する。溶解後は1バイアル中にオマリズマブ125mg/mL（1.2mL中に	シリンジ充填済み注射剤 75mg：0.5mL溶液のプレフィルドシリンジ中にオマリズマブ75mgを含有する。 150mg：1mL溶液のプレフィルドシリンジ中にオマリズマブ150mgを含有する。

	150mg) を含有する。																																																																																																																																															
効能又は効果	<p><b>アレルギー性喘息</b> ゾレアは成人、青少年及び小児（6歳以上12歳未満）に適応がある。 ゾレア投与はIgE（免疫グロブリンE）の関与が確定した喘息患者に対してのみ考慮すること。</p> <p><u>成人及び青少年（12歳以上）</u> ゾレアは、通年性空中アレルギーに対して皮膚試験陽性またはin vitro反応性であり、肺機能が低下し（FEV1&lt;80%）かつ頻回に日中の症状又は夜間覚醒があり、毎日の高用量吸入ステロイド及び長時間作用性吸入β2刺激薬併用にもかかわらず、重度の喘息増悪が複数回証明されている重症の持続性アレルギー性喘息の患者において、喘息コントロールを改善するための併用療法として適応がある。</p> <p><u>小児（6歳以上12歳未満）</u> ゾレアは、通年性空中アレルギーに対して皮膚試験陽性またはin vitro反応性であり、頻回に日中の症状又は夜間覚醒があり、毎日の高用量吸入ステロイド及び長時間作用性吸入β2刺激薬併用にもかかわらず重度の喘息増悪が複数回証明されている重症の持続性アレルギー性喘息の患者において、喘息コントロールを改善するための併用療法として適応がある。</p> <p><b>鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP：Chronic rhinosinusitis with nasal polyps）</b> ゾレアは、点鼻ステロイド剤への追加療法として、点鼻ステロイド剤による治療で疾患コントロールが不十分な重症CRSwNPの成人（18歳以上）の治療に適応とする。</p> <p><b>慢性特発性蕁麻疹</b> ゾレアは、ヒスタミンH1受容体拮抗薬による治療で効果不十分な成人及び青少年（12歳以上）慢性特発性蕁麻疹患者の併用療法として適応がある。</p>																																																																																																																																															
	<p><b>アレルギー性喘息 鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎</b> 投与量換算表に従い投与する。</p> <p><b>投与量換算表（4週間隔）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ベースライン IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="10">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>≧ 20 ～ 25</th> <th>&gt; 25 ～ 30</th> <th>&gt; 30 ～ 40</th> <th>&gt; 40 ～ 50</th> <th>&gt; 50 ～ 60</th> <th>&gt; 60 ～ 70</th> <th>&gt; 70 ～ 80</th> <th>&gt; 80 ～ 90</th> <th>&gt; 90 ～ 125</th> <th>&gt; 125 ～ 150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≧ 30～100</td> <td>75</td> <td>75</td> <td>75</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>&gt; 100～200</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>&gt; 200～300</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>225</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>600</td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt; 300～400</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>600</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt; 400～500</td> <td>225</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>600</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt; 500～600</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>600</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt; 600～700</td> <td>300</td> <td></td> <td>450</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt; 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>&gt; 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>&gt; 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>&gt; 1,000～1,100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">2週間隔投与の表を参照</p>		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		> 300～400	225	225	300	450	450	450	600	600			> 400～500	225	300	450	450	600	600					> 500～600	300	300	450	600	600						> 600～700	300		450	600							> 700～800											> 800～900											> 900～1,000											> 1,000～1,100										
	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																																																																																																																																							
> 300～400	225	225	300	450	450	450	600	600																																																																																																																																								
> 400～500	225	300	450	450	600	600																																																																																																																																										
> 500～600	300	300	450	600	600																																																																																																																																											
> 600～700	300		450	600																																																																																																																																												
> 700～800																																																																																																																																																
> 800～900																																																																																																																																																
> 900～1,000																																																																																																																																																
> 1,000～1,100																																																																																																																																																
用法及び用量																																																																																																																																																



投与量換算表 (2週間隔)										
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										
>100~200										
>200~300										375
>300~400									450	525
>400~500							375	375	525	600
>500~600						375	450	450	600	
>600~700		225			375	450	450	525		
>700~800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800~900	225	225	300	375	450	525	600			
>900~1,000	225	300	375	450	525	600				
>1,000~ 1,100	225	300	375	450	600					
>1,100~ 1,200	300	300	450	525	600					
>1,200~ 1,300	300	375	450	525						
>1,300~ 1,500	300	375	525	600						

投与しない  
(投与を推奨するデータがない。)

**慢性特発性蕁麻疹**  
推奨用量は300mgであり、4週間毎に皮下投与する。

国名	米国
販売名	XOLAIR(omalizumab) injection, for subcutaneous use XOLAIR(omalizumab) for injection, for subcutaneous use
承認年月	2003年6月 喘息：成人及び青少年（12歳以上） 2014年3月 慢性特発性蕁麻疹の承認追加 2016年7月 喘息：小児（6歳以上12歳未満）の承認追加 2020年12月 鼻ポリープの承認追加
剤形・含量	注射剤：ゾレア注射剤は澄明又はわずかに混濁した、無色から微褐黄色の液体である。 ・青色のニードルシールドのプレフィルドシリンジ製剤は75mg/0.5mL ・紫色のニードルシールドのプレフィルドシリンジ製剤は150mg/mL 注射用：オマリズマブ150mgは白色の凍結乾燥粉末製剤であり、単回投与用のバイアルに充填されている。
効能又は効果	<b>喘息</b> ゾレアは、通年性吸入抗原に対する皮膚テスト陽性又はin vitro反応性を示し、吸入ステロイド薬で症状を十分にコントロールできない6歳以上の中等症～重症持続型喘息患者を適応とする。 使用に関する制限事項： ●急性気管支痙攣又は喘息発作重積の軽減を目的として使用しないこと。 ●他のアレルギー性疾患の治療には使用しないこと。 <b>鼻ポリープ（鼻茸）</b> ゾレアは、点鼻ステロイド剤で効果不十分な18歳以上の成人鼻ポリープの追加維持療法を適応とする。 <b>慢性特発性蕁麻疹</b> ゾレアはヒスタミンH1受容体拮抗薬による治療にもかかわらず、症状が持続

的に認められる成人及び青少年（12歳以上）の慢性特発性蕁麻疹患者を適応とする治療薬である。  
 使用に関する制限事項：  
 他の病型の蕁麻疹の治療には使用しないこと。

**喘息 鼻ポリープ（鼻茸）**  
 投与量換算表に従い投与する。

**投与量換算表：12歳以上の喘息患者**

投与開始前の血清中IgE濃度 (IU/mL)	投与間隔	体重			
		30～60kg	>60～70kg	>70～90kg	>90～150kg
用量 (mg)					
≥30～100	4週間隔	150	150	150	300
>100～200		300	300	300	225
>200～300		300	225	225	300
>300～400	2週間隔	225	225	300	用量を推奨するのに十分なデータがない
>400～500		300	300	375	
>500～600		300	375		
>600～700		375			

\*投与間隔

	4週間隔で皮下注投与
	2週間隔で皮下注投与

**投与量換算表：6歳以上12歳未満の小児喘息患者**

投与開始前の血清中IgE濃度 (IU/mL)	投与間隔	体重										
		>20-25kg	>25-30kg	>30-40kg	>40-50kg	>50-60kg	>60-70kg	>70-80kg	>80-90kg	>90-125kg	>125-150kg	
用量 (mg)												
30-100	4週間隔	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	
>100-200		150	150	150	300	300	300	300	300	225	300	
>200-300		150	150	225	300	300	225	225	225	300	375	
>300-400		225	225	300	225	225	225	300	300			
>400-500		225	300	225	225	300	200	375	375			
>500-600		300	300	225	300	300	375					
>600-700	300	225	225	300	375							
>700-800	2週間隔	225	225	300	375							用量を推奨するのに十分なデータがない
>800-900		225	225	300	375							
>900-1000		225	300	375								
>1000-1100		225	300	375								
>1100-1200		300	300									
>1200-1300		300	375									

\*投与間隔

	4週間隔で皮下注投与
	2週間隔で皮下注投与

**慢性特発性蕁麻疹患者**

ゾレア150mg又は300mgを4週間隔で皮下投与する。

用法及び用量

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年7月改訂)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> A registry study of XOLAIR exposure during pregnancy showed no increase in the rate of major birth defects or miscarriage. There was an increased rate of low birth weight among registry infants compared to infants in the other cohorts, despite average gestational age at birth; however, women taking XOLAIR during pregnancy also had more severe asthma, which makes it difficult to determine whether the low birth weight is due to the drug or the disease severity [see Data]. There are risks associated with poorly or moderately controlled asthma in pregnancy [see Clinical Considerations].</p> <p>Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, XOLAIR may be transmitted from the mother to the developing fetus.</p> <p>In animal reproduction studies, no evidence of fetal harm was observed in Cynomolgus monkeys with subcutaneous doses of omalizumab up to approximately 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) [see Data].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> In women with poorly or moderately controlled asthma, evidence demonstrates that there is an increased risk of preeclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. The level of asthma control should be closely monitored in pregnant women and treatment adjusted as necessary to maintain optimal control.</p> <p><u>Data</u> <i>Human Data</i> A prospective cohort pregnancy exposure registry study conducted in the US from 2006 to 2018, included 250 pregnant women with asthma treated with XOLAIR. Of these, 246 patients were exposed to XOLAIR in the first trimester of pregnancy, and the median exposure duration was 8.7 months. The registry findings for applicable mother and infant subgroups</p>

	<p>were compared to age adjusted frequencies in a disease matched external cohort of 1,153 pregnant women with asthma (without exposure to XOLAIR) identified from healthcare databases of residents in the Canadian province of Quebec, and referred to as the Quebec External Comparator Cohort (“comparator cohort”).</p> <p>Among applicable registry infants, the prevalence of major congenital anomalies (8.1%) was similar to that for infants in the comparator cohort (8.9%). Among applicable registry pregnancies, 99.1% led to live births, similar to 99.3% for the comparator cohort. There was an increased rate of low birth weight among registry infants (13.7%) as compared to the comparator cohort (9.8%); however, women taking XOLAIR during pregnancy also had more severe asthma, which makes it difficult to determine whether the low birth weight is due to the drug or the disease severity. The registry study cannot definitively establish the absence of any risk because of methodological limitations, including the observational nature of the registry, small sample size, and potential differences between the registry population and the comparator cohort.</p> <p style="text-align: center;"><i>Animal Data</i></p> <p>Reproductive studies have been performed in Cynomolgus monkeys. There was no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity, or teratogenicity when omalizumab was administered throughout the period of organogenesis at doses that produced exposures approximately 10 times the MHRD (on a mg/kg basis with maternal subcutaneous doses up to 75 mg/kg/week). Omalizumab did not elicit adverse effects on fetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery, and nursing.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of omalizumab in human milk, or the effects on milk production. However, omalizumab is a human monoclonal antibody (IgG1 kappa), and immunoglobulin (IgG) is present in human milk in small amounts.</p> <p>The majority of infants (80.9%, 186/230) in the pregnancy exposure registry were breastfed. Events categorized as “infections and infestations” were not significantly increased in infants who were exposed to XOLAIR through breastfeeding compared with infants who were not breastfed, or infants who were breastfed without exposure to XOLAIR.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for XOLAIR and any potential adverse effects on the breastfed child from omalizumab or from the underlying maternal condition.</p>
--	--

オーストラリアの分類

<p>オーストラリアの分類： An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy</p>	<p>B1 (2021年3月)</p>
--	---------------------

<参考>分類の概要

オーストラリアの分類： Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

**Category B1**

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women

and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## 2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等          &lt;気管支喘息&gt;          9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。          9.7.2 6歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。          &lt;季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹&gt;          9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書(2021年7月改訂)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p><u>Asthma</u>            Safety and effectiveness of XOLAIR for moderate to severe persistent asthma who had a positive skin test or in vitro reactivity to a perennial aeroallergen and whose symptoms are inadequately controlled with inhaled corticosteroids, have been established in pediatric patients aged 6 years and older. Use of XOLAIR for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies. XOLAIR was evaluated in 2 trials in 926 (XOLAIR 624; placebo 302) pediatric patients 6 to &lt;12 years of age with moderate to severe persistent asthma who had a positive skin test or in vitro reactivity to a perennial aeroallergen. One trial was a pivotal trial of similar design and conduct to that of adult and adolescent Asthma Trials 1 and 2. The other trial was primarily a safety study and included evaluation of efficacy as a secondary outcome. In the pivotal trial, XOLAIR-treated patients had a statistically significant reduction in the rate of exacerbations (exacerbation was defined as worsening of asthma that required treatment with systemic corticosteroids or a doubling of the baseline ICS dose) [see Clinical Studies (14.1)]. Safety and efficacy in pediatric patients with asthma below 6 years of age have not been established.</p> <p><u>Nasal Polyps</u>            Safety and effectiveness in pediatric patients with nasal polyps below 18 years of age have not been established.</p> <p><u>Chronic Idiopathic Urticaria</u>            The safety and effectiveness of XOLAIR for chronic idiopathic urticaria have been established in pediatric patients aged 12 years and older. Use of XOLAIR in this population is supported by evidence from adequate and well-controlled studies. Adolescent patients with CIU were evaluated in 39 patients 12 to 17 years of age (XOLAIR 29, placebo 10) included in three randomized, placebo-controlled CIU trials. A numerical decrease in weekly itch score was observed, and adverse reactions were similar to those reported in patients 18 years and older. Safety and effectiveness in pediatric patients with CIU below 12 years of age have not been established.</p>

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床的判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし（注射剤のため）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし（注射剤のため）

### XIII-2. その他の関連資料

RMPの追加のリスク最小化活動として作成されている資料  
ゾレアによる治療を受ける患者さま向け投与管理シール

[https://drs-net.novartis.co.jp/dr/medical\\_tool/information2/xol\\_touyo\\_rmp/](https://drs-net.novartis.co.jp/dr/medical_tool/information2/xol_touyo_rmp/)

NOVARTIS

## ゾレアによる治療を受ける患者さま向け 投与管理シール

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

### ●投与管理シールの目的

ゾレアはIgEに結合し、アレルギー反応を抑制する薬剤です。  
血液中の総IgE値と体重に応じて、各患者さまに必要なゾレアの投与量・投与間隔を決定し、投与します。

ゾレアの投与後に総IgE値を測ると、一定期間（およそ1年間）高い数値になることがわかっています。したがって、投与を止めて1年以上経過しないうちに再びゾレアを投与する場合は、投与前に測定した総IgE値に基づいてゾレアの投与量を決定します。

つまり、ゾレア投与前の総IgE値と最終投与日が、今後の花粉シーズンにゾレアを投与する場合に必要なため、ゾレア投与時に医療機関で以下の「投与管理シール」に情報を記載しておくことが適切な治療のためにとても大切です。

また、ゾレアの投与により、季節性アレルギー性鼻炎以外の、気管支喘息や食物アレルギーなどのアレルギー性疾患の症状が変化する可能性がありますので、他の医療機関を受診する際にも、このシールを主治医に見せてください。

氏名	医薬品リスク管理計画 (RMP)
総IgE値	測定日
IU/mL	年 月 日
・投与日と総IgE値は今後の花粉シーズンの用法・用量を決める際に必要になるため、必ず小さくさないよう保管してください。 ・他の医療機関を受診する際にもこのカードを主治医に見せてください。	ゾレア投与日① 年 月 日
	ゾレア投与日② 年 月 日
	ゾレア投与日③ 年 月 日
	ゾレア投与日④ 年 月 日
	ゾレア投与日⑤ 年 月 日
	ゾレア投与日⑥ 年 月 日
病医院名	

※このシールをおくすり手帳などに貼って管理してください。

ノバルティス ファーマ株式会社

XOL00237GK0001  
2019年11月作成

# ゾレア®皮下注用 75mg/150mg の調製及び投与方法



本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。  
 本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないでください。

患者さんの投与量を確認し、必要な数のバイアル(75mg/150mg)を用意してください。

## 準備するもの

■ゾレア®皮下注用  
75mg/150mg

(バイアル)

1バイアル毎に

施設でご用意  
いただくもの

投与量により複数のバイアル・注射筒・注射針が必要です。



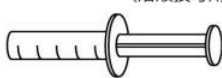
日局注射用水  
 溶解に必要な容量  
 75mgバイアル: 0.9mL  
 150mgバイアル: 1.4mL



18ゲージの注射針  
 (注射用水・溶液吸引用)



25ゲージの注射針  
 (溶液投与用)



2.5mLの注射筒  
 (溶液は粘性があるため  
 ルアーロック式が望まれます。)

**注意!** 本剤1バイアルを裏面の溶解方法で溶解した溶液0.6mLはオマリズマブの投与量75mgに、1.2mLはオマリズマブの投与量150mgにそれぞれ相当します。複数のバイアルを使用する場合は、溶解するバイアル毎に針を交換する必要があるため、**投与量一覧表**を参考に、必要な数のバイアル、バイアルと同数の注射筒及び注射針(18ゲージ、25ゲージ)を準備してください。

**注意!** 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。生理食塩液や5%ブドウ糖液などで溶解しないこと。

## 投与量一覧表

オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与量	必要バイアル数の例(組み合わせはこの限りでない)						総投与液量
	75mgバイアル	溶解に必要な 注射用水の量	投与液量	150mgバイアル	溶解に必要な 注射用水の量	投与液量	
75mg	1本	0.9mL	0.6mL	—	—	—	0.6mL
150mg	—	—	—	1本	1.4mL	1.2mL	1.2mL
225mg	1本	0.9mL	0.6mL	1本	1.4mL	1.2mL	1.8mL
300mg	—	—	—	2本	1.4mL×2	1.2mL×2	2.4mL
375mg	1本	0.9mL	0.6mL	2本	1.4mL×2	1.2mL×2	3.0mL
450mg	—	—	—	3本	1.4mL×3	1.2mL×3	3.6mL
525mg	1本	0.9mL	0.6mL	3本	1.4mL×3	1.2mL×3	4.2mL
600mg	—	—	—	4本	1.4mL×4	1.2mL×4	4.8mL

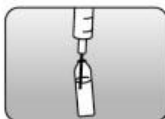
1バイアル毎に、下記の方法に従って調製・投与してください。

## 溶解方法

- ① バイアルのキャップのみを外して、ゴムキャップ部分をアルコール綿などで拭いてください。



- ② 2.5mL注射筒に18ゲージの注射針を装着し、日局注射用水(75mgバイアルは0.9mL、150mgバイアルは1.4mL)を吸引してください。



- ③ 水平な平面にバイアルをまっすぐ立たせ、吸引した日局注射用水全量を粉末にかかるように注入し、注入後は注射針・注射筒をバイアルから外してください。



**注意!** 複数のバイアルを使用する場合は、溶解するバイアル毎に針を交換してください。

- ④ バイアルをまっすぐ立たせた状態で約1分間渦を描くようにゆっくり回転させ溶解してください。



**注意!** 本剤は泡立ちやすい製剤です。バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにしてください。

- ⑤ 次いで約5分毎に5~10秒間バイアルを回し、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまでこの操作を繰り返して完全に粉末を溶解させてください。



**注意!** 溶解には約15~20分程度を要しますが、40分以内に溶解しない場合には使用しないでください。完全に溶解すると、溶液は無色になります。溶解時に小さい泡立ちがみられることがありますが、しばらく静置すると泡は消えます。

**注意!** 外観に凝集や結晶などの異常を認めた場合には使用しないでください。

## 溶液の注射筒への充填方法

- ① 溶液が栓の方に流れ落ちるまでバイアルを逆さまにしてください。



- ② 2.5mL注射筒に装着した18ゲージの注射針を、逆さまにしたバイアルに挿入します。吸引時、注射針の先端が溶液の水面に突き出ないように、溶液の底に位置するようにしてください。



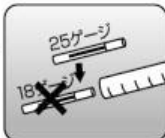
- ③ 逆さまにしたバイアルから溶液を全量吸引してください。



**注意!** 溶液は粘性があるため、0.6mL(オマリズマブの投与量が75mgの場合)または1.2mL(オマリズマブの投与量が150mgの場合)を得るためには、バイアル中の溶液を全量吸引しなければなりません。  
75mgバイアル: 1バイアルを日局注射用水0.9mLに溶解した溶液 0.6mLがオマリズマブの投与量75mgに相当する。  
150mgバイアル: 1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液 1.2mLがオマリズマブの投与量150mgに相当する。

## 投与方法

- ① 溶液を吸引後、25ゲージの注射針に交換し、注射筒内の空気を除いた後、注射筒内の溶液を投与量の0.6mL(オマリズマブの投与量が75mgの場合)または1.2mL(オマリズマブの投与量が150mgの場合)に調整してください。



**注意!** 溶解後は速やかに使用し、すぐに使用しない場合は2~8℃で保存し、8時間以内に使用してください。残液は使用しないでください。

- ② 溶液は粘性があるため、5~10秒かけてゆっくり投与してください。  
皮下注射可能な部位に投与してください(上腕外側、大腿部前面、腹部など)。

**注意!** 注射部位1か所につきオマリズマブ150mg以下の投与量としてください。2回以上の注射を必要とする患者には、同一部位に投与しないようにしてください。

7417543GXXXXX

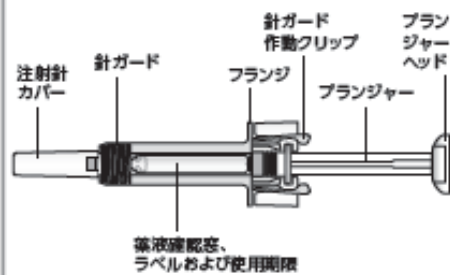


# ゾレア<sup>®</sup> 皮下注 75mg/150mg シリンジの投与方法

- 本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。
- 本剤の投与は、皮下注のみとしてください。












## ① ゾレア皮下注 75mg/150mg シリンジの構造および名称

ゾレア皮下注 75mg/150mg シリンジ



- !** 注意 ▶ 本剤は遮光が必要なため、外箱に入れたまま冷蔵庫 (2~8℃) で保管し、凍らせないようにしてください。
- ▶ 投与を検討する場合、天然ゴム (ラテックス) に対してアレルギーがあるかをご確認ください。
- ▶ 投与する 15~30 分前に、プレフィルドシリンジを冷蔵庫から出し、外箱に入れたまま室温に戻してください。
- ▶ 本剤は、室温においた後、再度 2~8℃ で保管して使用することはできませんので、確実に投与が決まった段階で室温に戻してご使用ください。
- ▶ 投与直前に開封し、プレフィルドシリンジに異常がない (薬液が無色~微褐色で澄明かつ目に見える異物がない、シリンジが壊れていない) ことをご確認ください。薬液中に気泡がみえる場合がありますが、問題はありません。
- ▶ 小児の手の届かないところに保管してください。
- ▶ 外箱に表示されている使用期限を過ぎている場合は、使用しないでください。

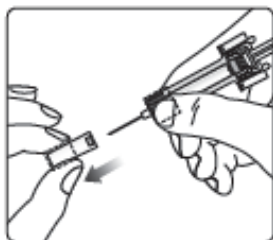
\*ゾレア皮下注 75mg シリンジは青、ゾレア皮下注 150mg シリンジは紫です。

オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与量	必要シリンジ数の例 (組み合わせはこの限りではない)		総投与液量
	75mg シリンジ	150mg シリンジ	
75mg	1本 	—	0.5mL
150mg	—	1本 	1.0mL
225mg	1本 	1本 	1.5mL
300mg	—	2本 	2.0mL
375mg	1本 	2本 	2.5mL
450mg	—	3本 	3.0mL
525mg	1本 	3本 	3.5mL
600mg	—	4本 	4.0mL

 NOVARTIS

## ② 投与方法

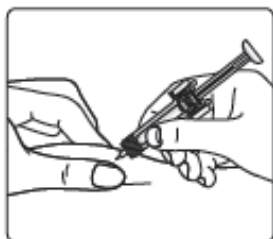
- 1** 注射針カバーは固くはまっているため、□で囲んだ注射針カバーの先の部分をしっかりと持って外してください。



- ⚠ 注意** ▶ 注射針カバーには乾燥天然ゴム（ラテックス由来）が含まれているため、ラテックスに過敏な方はご注意ください。

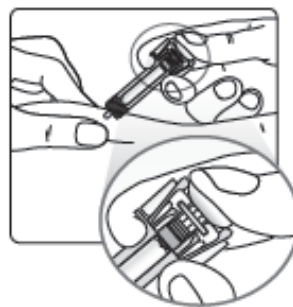
- ▶ 針ガードで針が覆われてしまうのを防ぐため、使用前に針ガード作動クリップに触れないでください
- ▶ 注射針の先に薬液の水滴がみえることがありますが、問題はありません。

- 2** 注射部位をアルコール消毒綿等で消毒後、皮膚を軽くつまみ、注射針を刺してください。確実に注入するために、注射針を根元までしっかりと刺しこんでください。本剤は上腕外側、大腿部前面、下腹部（へそ周囲の約5cmを避ける）など皮下注射可能な部位に投与してください。

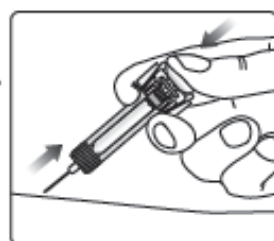


- ⚠ 注意** ▶ 同一箇所へ繰り返し注射しないでください。
- ▶ 皮膚に痛み、傷、赤みなどがある部位には注射しないでください。

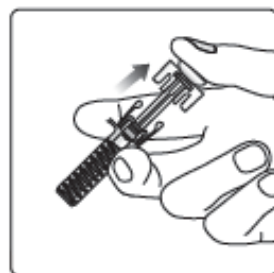
- 3** 人差し指と中指で本体をはさみ、親指をプランジャーヘッドに添えます。プランジャーヘッドが針ガード作動クリップの間に完全におさまるまで、ゆっくりとプランジャーヘッドを押しさります。



- 4** プランジャーヘッドを押し続けたまま、注射部位から注射針をまっすぐ抜きます。



- 5** ゆっくりとプランジャーヘッドから指を離すと、針ガードが自動的にスライドして、注射針を覆います。注射部位に少量の出血がみられる場合、新しいアルコール消毒綿またはガーゼで注射部位を擦らずに10秒間押さえてください。必要に応じて絆創膏をご使用ください。



- 6** 使用済みのシリンジは危険のないように廃棄してください。注射針およびシリンジは再使用しないでください。

別紙

1) 気管支喘息を対象とした国内成人臨床試験（1304、1303）における副作用の種類別発現状況一覧（承認時まで）

副作用評価対象例数	284
副作用発現例数	134
副作用発現症例率	47.2%
副作用発現件数	465

副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	3(1.1)
齲歯	1(0.4)
肺炎	1(0.4)
気道感染	1(0.4)
クラミジア感染	1(0.4)
代謝および栄養障害	2(0.7)
高カリウム血症	1(0.4)
高尿酸血症	1(0.4)
神経系障害	8(2.8)
頭痛	4(1.4)
浮動性めまい	1(0.4)
傾眠	1(0.4)
頭部不快感	1(0.4)
感覚障害	1(0.4)
眼障害	2(0.7)
眼瞼浮腫	1(0.4)
目の異物感	1(0.4)
心臓障害	2(0.7)
動悸	1(0.4)
心室性期外収縮	1(0.4)
血管障害	2(0.7)
ほてり	1(0.4)
潮紅	1(0.4)
胃腸障害	2(0.7)
悪心	1(0.4)
消化不良	1(0.4)
舌痛	1(0.4)
肝胆道系障害	1(0.4)
肝機能異常	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	14(4.9)
蕁麻疹	5(1.8)
そう痒症	3(1.1)
湿疹	2(0.7)
全身性そう痒症	2(0.7)
発疹	1(0.4)
紅斑	1(0.4)
皮膚炎	1(0.4)
冷汗	1(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	5(1.8)
四肢痛	3(1.1)
肩部痛	1(0.4)
四肢不快感	1(0.4)
腎および尿路障害	1(0.4)
膀胱不快感	1(0.4)
生殖系および乳房障害	1(0.4)
前立腺炎	1(0.4)

副作用の種類	発現例数(%)
臨床検査	38(13.4)
免疫学的検査異常	16(5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ <sup>増</sup> 増加	4(1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ <sup>増</sup> 増加	2(0.7)
尿中蛋白質陽性	2(0.7)
尿中ブドウ糖陽性	2(0.7)
好酸球数増加	2(0.7)
尿沈渣陽性	2(0.7)
血中アルカリフォスファターゼ <sup>増</sup> 増加	2(0.7)
C-反応性蛋白増加	1(0.4)
白血球数増加	1(0.4)
好中球数増加	1(0.4)
補体成分C3増加	1(0.4)
血中尿酸増加	1(0.4)
リンパ球数減少	1(0.4)
補体因子増加	1(0.4)
血中ビリルビン増加	1(0.4)
補体成分C4増加	1(0.4)
血中アルブミン減少	1(0.4)
血中尿素増加	1(0.4)
ヘモグロビン増加	1(0.4)
血小板数減少	1(0.4)
補体因子減少	1(0.4)
好塩基球数増加	1(0.4)
体温上昇	1(0.4)
尿中結晶陽性	1(0.4)
白血球百分率数異常	1(0.4)
単球数減少	1(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.4)
好酸球性肺炎	1(0.4)
全身障害および投与局所様態	92(32.4)
注射部位紅斑	53(18.7)
注射部位そう痒感	26(9.2)
注射部位腫脹	24(8.5)
注射部位疼痛	20(7.0)
注射部位熱感	14(4.9)
注射部位硬結	13(4.6)
注射部位出血	12(4.2)
倦怠感	5(1.8)
末梢性浮腫	3(1.1)
熱感	3(1.1)
注射部位発疹	3(1.1)
注射部位腫瘤	2(0.7)
注射部位反応	2(0.7)
注射部位蕁麻疹	2(0.7)
発熱	1(0.4)
疲労	1(0.4)
注射部位知覚消失	1(0.4)

ICH 国際医薬用語集日本語版第 8.0 版 (MedDRA/J version 8.0) の基本語を使用し表示した。

2) 気管支喘息を対象とした国内小児臨床試験 (B1301) における副作用の種類別発現状況一覧 (承認時まで)

副作用評価対象例数	38
副作用発現例数	10
副作用発現症例率	26.3%
副作用発現件数	17

副作用の種類	発現例数(%)
神経系障害	4(10.5)
頭痛	4(10.5)
皮膚及び皮下組織障害	2( 5.3)
蕁麻疹	2( 5.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	8(21.1)
注射部位疼痛	3( 7.9)
注射部位紅斑	2( 5.3)
注射部位腫脹	2( 5.3)
注射部位出血	1( 2.6)
注射部位硬結	1( 2.6)
注射部位そう痒感	1( 2.6)
注射部蕁麻疹	1( 2.6)
発熱	1( 2.6)
呼吸器・胸郭及び縦隔障害	1( 2.6)
喘息	1( 2.6)

ICH国際医薬用語集日本語版第14.1版 (MedDRA/J version 14.1) の基本語を使用し表示した。  
「Ⅷ-11. 小児等への投与」の項参照

3) スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験 (F1301) における副作用の種類別発現状況一覧 (承認時まで)

副作用評価対象例数	161
副作用発現例数	2
副作用発現症例率	1.2%
副作用発現件数	2

副作用の種類	発現例数(%)
臨床検査	2(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6)

ICH国際医薬用語集日本語版第21.0版 (MedDRA/J version 21.0) の基本語を使用し表示した。

4) 特発性の慢性蕁麻疹を対象とした国際共同試験における副作用の種類別発現状況一覧 (承認時まで)

	300 mg群	150 mg群
副作用評価対象例数	73	71
副作用発現例数	7	6
副作用発現症例率	9.6%	8.5%

副作用の種類	発現例数 (%)	
	300 mg群	150 mg群
胃腸障害	1(1.4)	0
軟便	1(1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(1.4)
注射部位紅斑	0	1(1.4)
注射部位硬結	0	1(1.4)
注射部位熱感	0	1(1.4)
感染症および寄生虫症	1(1.4)	1(1.4)
鼻咽頭炎	1(1.4)	1(1.4)
神経系障害	3(4.1)	1(1.4)
頭痛	2(2.7)	1(1.4)
片頭痛	1(1.4)	0
腎および尿路障害	1(1.4)	0
頻尿	1(1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.7)	1(1.4)
息詰まり感	1(1.4)	0
発声障害	1(1.4)	0
咽頭浮腫	0	1(1.4)
皮膚および皮下組織障害	1(1.4)	3(4.2)
ざ瘡	1(1.4)	0
慢性特発性蕁麻疹	0	1(1.4)
環状紅斑	0	1(1.4)
蕁麻疹	0	1(1.4)

ICH 国際医薬用語集日本語版第18.1 版 (MedDRA/J version 18.1) の基本語を使用し表示した。

5) 特発性の慢性蕁麻疹を対象とした国際共同試験における副作用の種類別発現状況一覧（日本人）  
（承認時まで）

	300 mg群	150 mg群
副作用評価対象例数	35	34
副作用発現例数	5	4
副作用発現症例率	14.3%	11.8%

副作用の種類	発現例数 (%)	
	300 mg群	150 mg群
胃腸障害	1(2.9)	0
軟便	1(2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(2.9)
注射部位紅斑	0	1(2.9)
注射部位硬結	0	1(2.9)
注射部位熱感	0	1(2.9)
感染症および寄生虫症	0	1(2.9)
鼻咽頭炎	0	1(2.9)
神経系障害	2(5.7)	0
頭痛	1(2.9)	0
片頭痛	1(2.9)	0
腎および尿路障害	1(2.9)	0
頻尿	1(2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(5.7)	1(2.9)
息詰まり感	1(2.9)	0
発声障害	1(2.9)	0
咽頭浮腫	0	1(2.9)
皮膚および皮下組織障害	1(2.9)	2(5.9)
ざ瘡	1(2.9)	0
環状紅斑	0	1(2.9)
蕁麻疹	0	1(2.9)

ICH 国際医薬用語集日本語版第18.1 版（MedDRA/J version 18.1）の基本語を使用し表示した。

6) 国内臨床試験 6 試験（気管支喘息＋季節性アレルギー性鼻炎）及び国際共同試験 1 試験（特発性の慢性蕁麻疹）の日本人部分集団を併合した副作用の種類別発現状況一覧

副作用評価対象例数	593
副作用発現例数	229
副作用発現症例率	38.6%

副作用の種類	発現例数 (%)
心臓障害	2(0.3)
動悸	1(0.2)
心室性期外収縮	1(0.2)
眼障害	2(0.3)
眼瞼浮腫	1(0.2)
眼の異物感	1(0.2)
胃腸障害	8(1.3)
腹部不快感	1(0.2)
潰瘍性大腸炎	1(0.2)
便秘	1(0.2)
齲歯	1(0.2)
消化不良	1(0.2)
軟便	1(0.2)
舌痛	1(0.2)
悪心	1(0.2)
口内炎	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	156(26.3)
注射部位紅斑	78(13.2)
注射部位腫脹	50(8.4)
注射部位そう痒感	37(6.2)
注射部位疼痛	33(5.6)
注射部位出血	27(4.6)
注射部位硬結	18(3.0)
注射部位熱感	16(2.7)
倦怠感	7(1.2)
熱感	4(0.7)
注射部位発疹	3(0.5)
注射部位蕁麻疹	3(0.5)
発熱	3(0.5)
注射部位腫瘍	2(0.3)
注射部位浮腫	2(0.3)
注射部位反応	2(0.3)
末梢性浮腫	2(0.3)
顔面浮腫	1(0.2)
疲労	1(0.2)
注射部位不快感	1(0.2)
注射部位湿疹	1(0.2)
注射部位知覚低下	1(0.2)
疼痛	1(0.2)
末梢腫脹	1(0.2)
肝胆道系障害	1(0.2)
肝機能異常	1(0.2)
感染症および寄生虫症	6(1.0)
クラミジア感染	1(0.2)
膿痂疹	1(0.2)
注射部位感染	1(0.2)
鼻咽頭炎	1(0.2)
扁桃周囲膿瘍	1(0.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
肺炎	1(0.2)
気道感染	1(0.2)
臨床検査	52(8.8)
免疫学的検査異常	16(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.7)
尿中ブドウ糖陽性	4(0.7)
白血球数増加	4(0.7)
血中ビリルビン増加	2(0.3)
好酸球数増加	2(0.3)
リンパ球数減少	2(0.3)
尿中蛋白陽性	2(0.3)
尿中赤血球陽性	2(0.3)
尿沈渣陽性	2(0.3)
白血球数減少	2(0.3)
好塩基球数増加	1(0.2)
血中アルブミン減少	1(0.2)
拡張期血圧上昇	1(0.2)
血中尿素増加	1(0.2)
血中尿酸増加	1(0.2)
体温上昇	1(0.2)
C-反応性蛋白増加	1(0.2)
補体成分C3増加	1(0.2)
補体成分C4増加	1(0.2)
補体因子減少	1(0.2)
補体因子増加	1(0.2)
尿中結晶陽性	1(0.2)
白血球百分率数異常	1(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.2)
ヘモグロビン増加	1(0.2)
単球数減少	1(0.2)
好中球数減少	1(0.2)
好中球数増加	1(0.2)
血小板数減少	1(0.2)
代謝および栄養障害	2(0.3)
高カリウム血症	1(0.2)
高尿酸血症	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	6(1.0)
四肢痛	3(0.5)
四肢不快感	1(0.2)
筋骨格痛	1(0.2)
筋骨格硬直	1(0.2)
神経系障害	18(3.0)
頭痛	12(2.0)
傾眠	2(0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
浮動性めまい	1(0.2)
頭部不快感	1(0.2)
片頭痛	1(0.2)
感覚障害	1(0.2)
腎および尿路障害	2(0.3)
膀胱不快感	1(0.2)
頻尿	1(0.2)
生殖系および乳房障害	1(0.2)
前立腺炎	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(0.8)
喘息	1(0.2)
息詰まり感	1(0.2)
発声障害	1(0.2)
好酸球性肺炎	1(0.2)
咽頭浮腫	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	23(3.9)
蕁麻疹	9(1.5)
そう痒症	3(0.5)
湿疹	2(0.3)
全身性そう痒症	2(0.3)
発疹	2(0.3)
ざ瘡	1(0.2)
冷汗	1(0.2)
皮膚炎	1(0.2)
皮膚乾燥	1(0.2)
紅斑	1(0.2)
環状紅斑	1(0.2)
皮膚剥脱	1(0.2)
血管障害	2(0.3)
潮紅	1(0.2)
ほてり	1(0.2)

ICH 国際医薬用語集日本語版第 18.1 版 (MedDRA/J version 18.1) の基本語を使用し表示した。

#### 7) 全ての気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

	安全性解析対象症例
調査施設数	986
調査症例数	3620
副作用の発現症例数	292
副作用の発現件数	438
副作用の発現症例率	8.07



副作用の種類別発現症例(件数)率 (%) <sup>*1</sup>	
感染症および寄生虫症	12 ( 0.33)
肺炎	3 ( 0.08)
鼻咽頭炎	2 ( 0.06)
気管支炎	1 ( 0.03)
結膜炎	1 ( 0.03)
感染	1 ( 0.03)
中耳炎	1 ( 0.03)
咽頭炎	1 ( 0.03)
肺結核	1 ( 0.03)
副鼻腔炎	1 ( 0.03)
細菌性肺炎	1 ( 0.03)
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 ( 0.03)
子宮癌	1 ( 0.03)
血液およびリンパ系障害	15 ( 0.41)
好酸球増加症	13 ( 0.36)
貧血	1 ( 0.03)
鉄欠乏性貧血	1 ( 0.03)
免疫系障害	12 ( 0.33)
アナフィラキシー反応	5 ( 0.14)
過敏症	4 ( 0.11)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	2 ( 0.06)
アナフィラキシー様反応	1 ( 0.03)
代謝および栄養障害	5 ( 0.14)
食欲減退	3 ( 0.08)
高尿酸血症	1 ( 0.03)
肥満	1 ( 0.03)
精神障害	2 ( 0.06)
うつ病	1 ( 0.03)
抑うつ症状	1 ( 0.03)
神経系障害	38 ( 1.05)
浮動性めまい	19 ( 0.52)
頭痛	8 ( 0.22)
感覚鈍麻	4 ( 0.11)
振戦	3 ( 0.08)
意識レベルの低下	1 ( 0.03)
体位性めまい	1 ( 0.03)
末梢性ニューロパチー	1 ( 0.03)
眼振	1 ( 0.03)

副作用の種類別発現症例(件数)率 (%) <sup>*1</sup>	
錯感覚	1 ( 0.03)
傾眠	1 ( 0.03)
第6脳神経麻痺	1 ( 0.03)
嗅覚減退	1 ( 0.03)
眼障害	4 ( 0.11)
眼瞼炎	1 ( 0.03)
結膜浮腫	1 ( 0.03)
光視症	1 ( 0.03)
霧視	1 ( 0.03)
眼瞼そう痒症	1 ( 0.03)
心臓障害	4 ( 0.11)
上室性不整脈	1 ( 0.03)
心房細動	1 ( 0.03)
心不全	1 ( 0.03)
心肥大	1 ( 0.03)
期外収縮	1 ( 0.03)
心筋梗塞	1 ( 0.03)
動悸	1 ( 0.03)
血管障害	3 ( 0.08)
潮紅	2 ( 0.06)
血腫	1 ( 0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 ( 0.86)
喘息	12 ( 0.33)
喘鳴	5 ( 0.14)
呼吸困難	4 ( 0.11)
咳嗽	2 ( 0.06)
口腔咽頭不快感	2 ( 0.06)
好酸球性肺炎	1 ( 0.03)
間質性肺疾患	1 ( 0.03)
肺塞栓症	1 ( 0.03)
呼吸障害	1 ( 0.03)
喘息発作重積	1 ( 0.03)
上気道の炎症	1 ( 0.03)
喉頭不快感	1 ( 0.03)
びまん性汎細気管支炎	1 ( 0.03)
胃腸障害	26 ( 0.72)
悪心	11 ( 0.30)
下痢	6 ( 0.17)
嘔吐	5 ( 0.14)

副作用の種類別発現症例(件数)率 (%) <sup>*1</sup>	
腹痛	2 ( 0.06)
口の感覚鈍麻	2 ( 0.06)
唾液欠乏	1 ( 0.03)
口唇炎	1 ( 0.03)
口唇浮腫	1 ( 0.03)
口腔内不快感	1 ( 0.03)
舌浮腫	1 ( 0.03)
口唇水疱	1 ( 0.03)
口の錯感覚	1 ( 0.03)
口唇そう痒症	1 ( 0.03)
肝胆道系障害	5 ( 0.14)
肝機能異常	2 ( 0.06)
肝障害	2 ( 0.06)
薬物性肝障害	1 ( 0.03)
皮膚および皮下組織障害	83 ( 2.29)
蕁麻疹	25 ( 0.69)
発疹	18 ( 0.50)
そう痒症	11 ( 0.30)
紅斑	7 ( 0.19)
全身性皮疹	4 ( 0.11)
脱毛症	3 ( 0.08)
皮膚炎	3 ( 0.08)
アレルギー性皮膚炎	2 ( 0.06)
薬疹	2 ( 0.06)
痒疹	2 ( 0.06)
紫斑	2 ( 0.06)
全身性そう痒症	2 ( 0.06)
冷汗	1 ( 0.03)
アトピー性皮膚炎	1 ( 0.03)
皮膚乾燥	1 ( 0.03)
湿疹	1 ( 0.03)
多形紅斑	1 ( 0.03)
乏汗症	1 ( 0.03)
丘疹	1 ( 0.03)
光線過敏性反応	1 ( 0.03)
紅斑性皮疹	1 ( 0.03)
そう痒性皮疹	1 ( 0.03)
皮膚剥脱	1 ( 0.03)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 ( 0.03)

副作用の種類別発現症例(件数)率 (%) <sup>*1</sup>	
筋骨格系および結合組織障害	30 ( 0.83)
関節痛	11 ( 0.30)
筋力低下	6 ( 0.17)
筋肉痛	5 ( 0.14)
四肢痛	3 ( 0.08)
関節炎	1 ( 0.03)
骨粗鬆症	1 ( 0.03)
関節リウマチ	1 ( 0.03)
変形性脊椎症	1 ( 0.03)
リウマチ性障害	1 ( 0.03)
腎および尿路障害	2 ( 0.06)
排尿困難	1 ( 0.03)
腎障害	1 ( 0.03)
生殖系および乳房障害	2 ( 0.06)
不規則月経	2 ( 0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	89 ( 2.46)
倦怠感	34 ( 0.94)
発熱	18 ( 0.50)
注射部位疼痛	12 ( 0.33)
注射部位紅斑	11 ( 0.30)
注射部位腫脹	8 ( 0.22)
熱感	4 ( 0.11)
注射部位そう痒感	4 ( 0.11)
無力症	3 ( 0.08)
注射部位硬結	3 ( 0.08)
異常感	2 ( 0.06)
浮腫	2 ( 0.06)
疼痛	2 ( 0.06)
注射部位知覚低下	2 ( 0.06)
胸痛	1 ( 0.03)
顔面浮腫	1 ( 0.03)
全身性浮腫	1 ( 0.03)
注射部位内出血	1 ( 0.03)
注射部位出血	1 ( 0.03)
注射部位浮腫	1 ( 0.03)
末梢性浮腫	1 ( 0.03)
末梢腫脹	1 ( 0.03)
臨床検査	16 ( 0.44)
好酸球数増加	5 ( 0.14)

副作用の種類別発現症例(件数)率 (%) <sup>*1</sup>	
血圧上昇	3 ( 0.08)
体重増加	2 ( 0.06)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.03)
血中ビリルビン増加	1 ( 0.03)
血中クレアチニン増加	1 ( 0.03)
血圧低下	1 ( 0.03)
血中尿素増加	1 ( 0.03)
心電図QT延長	1 ( 0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 ( 0.03)
傷害、中毒および処置合併症	1 ( 0.03)
くも膜下出血	1 ( 0.03)
社会環境	1 ( 0.03)
日常生活動作障害者	1 ( 0.03)

\*1 調査症例数を分母とし、SOC は例数、PT は件数を分子として算出

8) 気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査（新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量）における副作用の種類別発現状況一覧

	副作用
調査施設数	197
調査症例数	392
副作用の発現症例数	26
副作用の発現件数	34
副作用の発現症例率	6.63
副作用の種類別発現症例(件数)率 (%) <sup>*1</sup>	
免疫系障害	3( 0.77)
アナフィラキシー反応	1( 0.26)
過敏症	1( 0.26)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	1( 0.26)
代謝および栄養障害	1( 0.26)
高血糖	1( 0.26)
神経系障害	1( 0.26)
失神寸前の状態	1( 0.26)
耳および迷路障害	1( 0.26)
耳鳴	1( 0.26)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3( 0.77)
喘息	2( 0.51)
呼吸困難	1( 0.26)
皮膚および皮下組織障害	5( 1.28)
蕁麻疹	3( 0.77)
そう痒症	1( 0.26)
全身性そう痒症	1( 0.26)
筋骨格系および結合組織障害	4( 1.02)

関節痛	2( 0.51)
関節炎	1( 0.26)
四肢痛	1( 0.26)
一般・全身障害および投与部位の状態	10( 2.55)
注射部位紅斑	2( 0.51)
発熱	2( 0.51)
悪寒	1( 0.26)
異常感	1( 0.26)
注射部位刺激感	1( 0.26)
注射部位疼痛	1( 0.26)
注射部位そう痒感	1( 0.26)
倦怠感	1( 0.26)
末梢性浮腫	1( 0.26)
注射部位腫脹	1( 0.26)
炎症	1( 0.26)
臨床検査	3( 0.77)
血中ブドウ糖増加	1( 0.26)
血圧上昇	1( 0.26)
体重増加	1( 0.26)

\*1 調査症例数に対する割合を算出

#### 9) 小児の気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

	副作用
調査施設数	66
調査症例数	127
副作用の発現症例数	13
副作用の発現件数	20
副作用の発現症例率	10.24
副作用の種類別発現症例(件数)率 (%) <sup>*1</sup>	
免疫系障害	2( 1.57)
アナフィラキシー反応	1( 0.79)
1型過敏症	1( 0.79)
神経系障害	2( 1.57)
浮動性めまい	1( 0.79)
感覚鈍麻	1( 0.79)
傾眠	1( 0.79)
心臓障害	1( 0.79)
徐脈	1( 0.79)
血管障害	1( 0.79)
低血圧	1( 0.79)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2( 1.57)
息詰まり感	1( 0.79)
喉頭痛	1( 0.79)
喘鳴	1( 0.79)
胃腸障害	1( 0.79)
腹痛	1( 0.79)
下痢	1( 0.79)

皮膚および皮下組織障害	2( 1.57)
蕁麻疹	2( 1.57)
一般・全身障害および投与部位の状態	5( 3.94)
発熱	3( 2.36)
注射部位疼痛	1( 0.79)
倦怠感	1( 0.79)
注射部位腫脹	1( 0.79)

\*1 調査症例数に対する割合を算出

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1

XOL00018ZG0001  
'21.08.