

審議結果報告書

平成 20 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゾレア皮下注用 150mg 投与用
[一 般 名] オマリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 5 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 11 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、販売名を「ゾレア皮下注用 150mg 投与用」から「ゾレア皮下注用」に変更した上で、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

また、医療事故防止の観点から、注射用水を添付しないこととされた。

審議結果報告書

平成 20 年 11 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゾレア皮下注用 150mg
[一 般 名] オマリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 5 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 10 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

また、医療事故防止の観点から、販売名を「ゾレア皮下注用 150mg」から「ゾレア皮下注用 150mg 投与用」に変更することとされた。

審査報告書

平成 20 年 10 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ゾレア皮下注用 150 mg
[一般名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 5 月 31 日
[剤型・含量] 1 バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）202.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造]

分子量：約 149000

構造式：次図参照

化学名又は本質：

（日本語）マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなるヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体に由来する 218 個のアミノ酸残基（ $C_{1048}H_{1609}N_{278}O_{350}S_6$ ；分子量：23895.03）からなる軽鎖と 451 個のアミノ酸残基（ $C_{2204}H_{3389}N_{588}O_{673}S_{15}$ ；分子量：49372.00）からなる重鎖をコードする 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軽鎖 2 分子及び重鎖 2 分子からなる糖タンパク質（分子量：約 149000）

（英語）Glycoprotein (molecular weight : ca. 149000) consisting of two molecules of light chains and two molecules of heavy chains produced in Chinese hamster ovary cells transfected with DNA encoding a light chain consisting of 218 amino acid residues ($C_{1048}H_{1609}N_{278}O_{350}S_6$; molecular weight: 23895.03) and a heavy chain consisting of 451 amino acid residues ($C_{2204}H_{3389}N_{588}O_{673}S_{15}$; molecular weight : 49372.00) derived from humanized mouse anti-human IgE monoclonal antibody, which consists of a complementarity-determining region derived from mouse anti-human IgE monoclonal antibody and a constant region and a framework region derived from human IgG1.

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

図 オマリズマブ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

軽鎖

10 20
 Asp-Ile-Gln-Leu-Thr-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Leu-Ser-Ala-Ser-Val-Gly-Asp-Arg-Val-Thr-
 30 40
 Ile-Thr-Cys-Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Val-Asp-Tyr-Asp-Gly-Asp-Ser-Tyr-Met-Asn-Trp-Tyr-
 50 60
 Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-Lys-Ala-Pro-Lys-Leu-Leu-Ile-Tyr-Ala-Ala-Ser-Tyr-Leu-Glu-Ser-
 70 80
 Gly-Val-Pro-Ser-Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Thr-Ile-Ser-
 90 100
 Ser-Leu-Gln-Pro-Glu-Asp-Phe-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys-Gln-Gln-Ser-His-Glu-Asp-Pro-Tyr-
 110 120
 Thr-Phe-Gly-Gln-Gly-Thr-Lys-Val-Glu-Ile-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-
 130 140
 Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Leu-Leu-
 150 160
 Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-
 170 180
 Gly-Asn-Ser-Gln-Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-Ser-
 190 200
 Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys-Glu-Val-
 210 218
 Thr-His-Gln-Gly-Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys

重鎖

10 20
 Glu-Val-Gln-Leu-Val-Glu-Ser-Gly-Gly-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Gly-Gly-Ser-Leu-Arg-Leu-
 30 40
 Ser-Cys-Ala-Val-Ser-Gly-Tyr-Ser-Ile-Thr-Ser-Gly-Tyr-Ser-Trp-Asn-Trp-Ile-Arg-Gln-
 50 60
 Ala-Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Glu-Trp-Val-Ala-Ser-Ile-Thr-Tyr-Asp-Gly-Ser-Thr-Asn-Tyr-
 70 80
 Asn-Pro-Ser-Val-Lys-Gly-Arg-Ile-Thr-Ile-Ser-Arg-Asp-Asp-Ser-Lys-Asn-Thr-Phe-Tyr-
 90 100
 Leu-Gln-Met-Asn-Ser-Leu-Arg-Ala-Glu-Asp-Thr-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys-Ala-Arg-Gly-Ser-
 110 120
 His-Tyr-Phe-Gly-His-Trp-His-Phe-Ala-Val-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-
 130 140
 Ser-Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-
 150 160
 Gly-Gly-Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys-Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-
 170 180
 Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-
 190 200
 Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-Thr-Gln-
 210 220
 Thr-Tyr-Ile-Cys-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Lys-Val-Glu-
 230* * 240
 Pro-Lys-Ser-Cys-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys-Pro-Pro-Cys-Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-
 250 260
 Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-
 270 280
 Pro-Glu-Val-Thr-Cys-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-
 290 300
 Trp-Tyr-Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Tyr-
 310 320
 Asn-Ser-Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-
 330 340
 Lys-Glu-Tyr-Lys-Cys-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-
 350 360
 Ser-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-Glu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-
 370 380
 Glu-Met-Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-
 390 400
 Ile-Ala-Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro-
 410 420
 Val-Leu-Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-
 430 440
 Trp-Gln-Gln-Gly-Asn-Val-Phe-Ser-Cys-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-
 450
 Thr-Gln-Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Pro-Gly-Lys

審査結果

平成 20 年 10 月 17 日

[販 売 名] ゾレア皮下注用 150 mg
 [一 般 名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
 [申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成 18 年 5 月 31 日
 [審 査 結 果]

提出された資料から、気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験等の成績から一定の臨床効果は示されたと判断する。

安全性については、海外での市販後安全性データ等から、遅発型の反応を含むアナフィラキシーの発現が懸念されるため、本剤投与後には患者の症状を慎重に観察する必要があり、患者に対してもアナフィラキシーの徴候・症状を説明しておく必要があると考える。また、悪性腫瘍等の発現を含め、長期使用時の安全性について、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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）

[用法・用量] 通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～375mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

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)							
	>30～ 40	>40～ 50	>50～ 60	>60～ 70	>70～ 80	>80～ 90	>90～ 125	>125～ 150
≥ 30～100	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100～200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg		
>200～300	225 mg	300 mg	300 mg					
>300～400	300 mg							
>400～500								
>500～600	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							
>600～700								

2週間毎投与

投与前の血清 中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)								
	>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								
>100~200	従い投与すること						225 mg	300 mg	
>200~300				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	
>300~400		225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	投与不可		
>400~500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg			
>500~600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg					
>600~700	225 mg	300 mg	375 mg						

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/[IU/mL]以上（2週間間隔皮下投与時）又は 0.016 mg/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。

審査報告 (1)

平成 20 年 9 月 12 日作成

I. 申請品目

[販売名]	ゾレア皮下注用 150 mg
[一般名]	オマリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 5 月 31 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にオマリズマブ (遺伝子組換え) 202.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申請時効能・効果]	気管支喘息 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはオマリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 150~375 mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき設定する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるオマリズマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、Genentech, Inc. (米国) により作製されたヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体である。本薬は、血中遊離 IgE の Cε3 部位に結合し、炎症細胞 (肥満細胞、好塩基球等) に対する IgE の結合を阻害することにより、炎症細胞の活性化を抑制し、ヒスタミン、ロイコトリエン等の炎症性メディエーターの放出抑制、Th2 サイトカインの放出抑制等の薬理作用を示すと考えられ、I 型アレルギー性疾患であるアレルギー性喘息、XXXXXXXXXX等に対する開発が進められた¹。

本剤は、海外においては、中用量以上の吸入ステロイドの連日投与と短時間作用型吸入β₂刺激薬の必要時又は定期使用においても症状が安定しない中等症から重症持続型のアレルギー性喘息患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (008及び009試験) 成績等に基づき、20XXXX年XX月にオーストラリア、米国及び欧州で承認申請され、2002年6月にオーストラリアにおいて「吸入ステロイド剤による治療を受けており血清IgE値が上昇している成人及び青少年の中等症のアレルギー性喘息の管理」、2003年6月に米国において、「吸入ステロイドの投与にもかかわらず症状が安定しない12歳以上の中等症から重症持続型のアレルギー性喘息患者における喘息増悪頻度の抑制」の効能・効果で承認を取得した。一方、欧州においては、審査当局との協議の結果、長時間作用型吸入β₂ 刺激薬の普及等に伴う当時の喘息の標準的治療の進歩を踏まえると、検証試験における対象患者は本剤の適用対象として適切ではなく、最も高度な治療においても十分な治療効果の得られない喘息死リスクの高い患者集団とすべきとの結論に至り、20XXXX年XX月に申請が取り下げられた。その後、追加臨床試験 (2306試験) 成績に基づき、20XXXX年XX月に再度承認申請が行われ、2005年10月に「高用量吸入ステロイドと長時間作用型吸入β₂ 刺激薬を併用しているにもかかわらず

¹ XXXXXXXXXXについては、20XXXX年XX月現在、国内、海外ともに承認されていない。

ず複数回の喘息の増悪を経験し、頻回の日中症状もしくは睡眠障害とともに呼吸機能の低下（FEV₁が予測正常値の80%未満）を伴う12歳以上の重症持続型のアレルギー性喘息患者における喘息症状の改善のための追加療法」の効能・効果で承認を取得した。2008年8月現在、本剤は、アレルギー性喘息の治療薬として70ヶ国で承認されている。

本邦においては、19[]年[]月より臨床試験が開始され、当初はブリッジングコンセプトに基づき、[]である[]とのブリッジング試験（1301試験）が開始されたが、国内の医療実態にそぐわず中止に至った。その後2003年2月より、既存治療で効果不十分な気管支喘息患者を対象とするプラセボ対照二重盲検比較試験（1304試験）等が実施され、今般、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、国内での臨床データパッケージに基づいて製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

オマリズマブ（遺伝子組換え）（以下、オマリズマブ）は、マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなるヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体に由来する 218 個のアミノ酸残基（C₁₀₄₈H₁₆₀₉N₂₇₈O₃₆₀S₆；分子量：23895.03）からなる軽鎖と 451 個のアミノ酸残基（C₂₂₀₄H₃₃₈₉N₅₈₈O₆₇₃S₂₁₅；分子量：49372.00）からなる重鎖をコードする 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軽鎖 2 分子及び重鎖 2 分子からなる糖タンパク質（分子量：約 149000）である。

（1） 原薬の製造方法

1) セルバンクシステムの構築

オマリズマブをコードする遺伝子を作製するために、U266 多発性骨髄腫細胞株より分泌された λ 型軽鎖を有するヒト IgE を BALb/c マウスに免疫し、その脾臓細胞とマウスミエロマ細胞株からハイブリドーマ細胞が作製された。ヒト IgE と結合性を示し、ヒト IgG と結合性を示さない抗ヒト IgE マウスモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞のうち、FcεRIα/ヒト IgE 結合体及び FcεR II/ヒト IgE 結合体と結合せず、FcεRIα 鎖及び FcεR II 鎖へのヒト IgE の結合を阻害し、ヒスタミン遊離試験が陰性であることを指標として、抗ヒト IgE マウスモノクローナル抗体（MaE11 抗体）を産生するハイブリドーマ細胞が選択された。MaE11 抗体は Carter らの方法（Carter P et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4285-4289, 1992）によりヒト化され（Presta LC et al., *J Immunol* 151: 2623-2632, 1993）、相補性決定領域（CDR）の立体構造に影響を与える framework region のアミノ酸を改変し、MaE11 抗体と同様のヒト IgE 結合性を示すヒト化 MaE11 抗体であるオマリズマブの遺伝子が作製された。

遺伝子発現構成体を構築するために、pCIS2ベクター（Gorman et al., *DNA and Protein Engineering Techniques* 2: 3-10, 1990）のヒトサイトメガロウイルスプロモーターをSV40転写エレメントに置き換えたpSV16B5Δdベクターに、[]をコードするDNAが組み込まれた。次いで、[]をコードするDNA及びこれを発現するための[]転写エレメントを含むDNA断片を組み込むことによって、オマリズマブ発現ベクターpSVIE25が構築された。

宿主細胞CHO-[]細胞にオマリズマブ発現ベクターpSVIE25を宿主細胞であるCHO-[]細

胞に電気穿孔法によりトランスフェクトし、グリシン、ピポキサンチン及びチミジン無添加の培地で選別した後、メトトレキサートを含む培地での増殖能及び抗体産生能を指標に細胞株が選別された。これからマスターセルバンク（以下、MCB）が作製され、MCBからワーキングセルバンク（以下、WCB）が作製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のため *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞（以下、CAL）について、特性解析試験及び純度試験が行われている。

MCBについて、特性解析試験として、細胞株の同定、制限酵素分析、DNAコピー数、転写されたmRNAの解析及び核酸配列の解析が行われている。また、MCBの純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス汚染の*in vitro*試験（MRC-5細胞、Vero細胞及びCHO-K1細胞への接種、ニワトリ、モルモット及びヒト赤血球細胞への接種による血球凝集有無の観察）、抗体産生試験（マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験）、不顕性ウイルス存在の*in vivo*試験（成熟マウス、モルモット及び乳飲みマウスへの接種、発育鶏卵に接種し尿膜腔液についてモルモット、ニワトリ及びヒト赤血球を用いて凝集の有無を観察、並びに卵黄嚢接種時の胚の生存有無の検査）、逆転写酵素活性試験、S⁺L⁻アッセイ、共培養によるレトロウイルス試験（ヒト横紋筋肉腫細胞（RD）、ミンク肺細胞（Mv1Lu）、イヌ胸腺細胞（CF2Th）、コウモリ肺細胞（TB1LU）及びヒト肺がん細胞（A549）と共培養）、細胞ペレットの透過型電子顕微鏡観察及びレトロウイルス粒子の量について検討がなされ、（試験を行った範囲で検出できる）細菌、マイコプラズマ及びウイルスの混入がないことが確認されている。

WCBについて、特性解析試験として、細胞株の同定及び産生物の同定が行われている。また、WCBの純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス汚染の*in vitro*試験（MRC-5細胞、Vero細胞、CHO-K1細胞及び324K細胞への接種、ニワトリ、モルモット及びヒト赤血球細胞への接種による血球凝集有無の観察）、抗体産生試験（マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験）、不顕性ウイルス存在の*in vivo*試験（成熟マウス、モルモット及び乳飲みマウスへの接種、発育鶏卵に接種し尿膜腔液についてモルモット、ニワトリ及びヒト赤血球を用いて凝集の有無を観察、並びに卵黄嚢接種時の胚の生存有無の検査）及びレトロウイルス粒子の量について検討がなされ、（試験を行った範囲で検出できる）細菌、マイコプラズマ及びウイルスの混入がないことが確認されている。

CAL について、特性解析試験として、制限酵素分析、DNA コピー数、転写された mRNA の解析が行われている。また、CAL の純度試験として、逆転写酵素活性試験、S⁺L⁻アッセイ及び細胞ペレットの透過型電子顕微鏡観察が行われ、（試験を行った範囲で検出できる）ウイルスの混入がないことが確認されている。

現行の MCB から  アンプルを超える WCB の作製が可能であるため、新たに MCB を作製する予定はない。また、大災害に備えて、MCB は施設外でも保存されている。なお、MCB の保存中の安定性は、MCB のアンプルを解凍した際に、細胞の生存率を試験して確認することとされている。

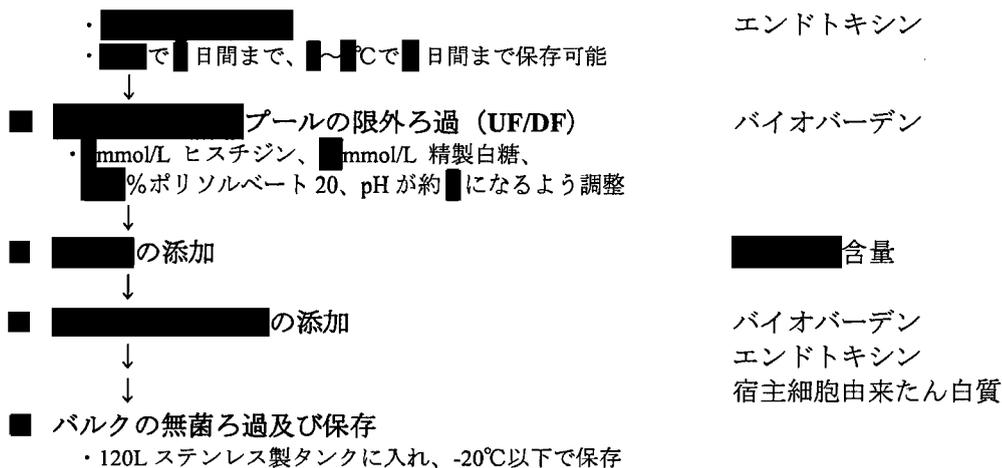
WCB の更新に際し、既存の MCB あるいは WCB と同様の方法で作製した場合には、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、324K 細胞を用いたげっ歯類パルボウイルス試験、*in vivo* 不顕性ウイル

ス試験、一般ウイルススクリーニング試験、細胞株の同定、生細胞数測定及び産生物の同定を行い、これらに適合することを確認する。既存の WCB と異なる方法で作製した場合には、上記の項目に加え、細胞培養への██████試験及び産生物の品質試験を実施し、新しい WCB の細胞増殖性、生産性及び特性が既存の WCB と同等であることを確認する。なお、WCB の安定性については、製造のために解凍したバイアルの細胞生存率及び増殖能を指標とし、規格を満たすものを製造に用いることとされている。

3) 製造工程

原薬の製造工程は以下のとおりである。





原薬は、ノバルティス ファーマ社 [] 工場で製造されるが、オマリズマブは当初、Genentech 社で製造されていたことから、Genentech 社でプロセスバリデーションが行われた。また、ノバルティス ファーマ社でもプロセスバリデーションが行われ、その結果、Genentech 社と同様であることが確認されている。

Genentech社の細胞培養工程において、平均累積細胞成長度、回収前の培養液の細胞生存率、オマリズマブの産生量及び比産生能は細胞齢 (MCB解凍時から起算して [] 日まで) に依存せず、得られたオマリズマブの特性に影響を与えなかった。また、検討した一連の細胞培養に [] ~ [] 時間要していることから、MCBの解凍から少なくとも [] 日までの細胞を用いて、[] ~ [] 日間まで培養するとき、オマリズマブの恒常的な生産が可能であるとされた。

精製工程において、宿主細胞由来 DNA 及び宿主細胞由来たん白質、並びに製造工程由来不純物であるメトトレキサート、遺伝子組換えインスリン、ゲンタマイシン、プルロニック F-68、トリス塩基及び [] が再現性よく十分除去されることが確認されている。精製工程は連続的に行うよう設計されているが、各工程液は、次の工程に移行するまでに、安定性試験結果に基づき設定された条件で保存することができる。また、3 ロットについて各精製工程の収率を確認した結果、恒常的であると判断されている。精製工程で使用される [] アフィニティークロマトグラフ用カラム、[] イオン交換クロマトグラフ用カラム及び [] イオン交換クロマトグラフ用カラムは、それぞれ少なくとも [] サイクル、[] サイクル及び [] サイクルまで、不純物の除去に問題がなく、オマリズマブの回収も良好であることが示されている。さらに、設定されたカラム及びメンブランフィルター洗浄方法は、効果的にキャリーオーバーを減少させることが確認されている。

ノバルティス ファーマ社での細胞培養工程、精製工程における不純物 (宿主細胞由来たん白質、宿主細胞由来 DNA 及び []) の除去状況、及びオマリズマブの回収率は、Genentech 社と同様であることが確認されている。また、[] クロマトグラフィーで使用する充填剤についての検討がなされ、代替品は同等であることが確認されている。さらに、ノバルティス ファーマ社では、クロマトグラフィーの [] を Genentech 社で使用したものから変更したが、この変更は精製工程に影響しないことが確認されている。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

製造工程で用いられる生物起源の原材料は、遺伝子組換えヒトインスリン及び加水分解ペプトンである。細胞培養工程に用いられる加水分解ペプトンは米国のブタの胃由来であり、使用前に高温短時間滅菌を施し、ウイルス等の不活化を行っている。MCB及びWCBの作製時に用いられる遺伝子組換えヒトインスリンの製造工程で種々の生物由来原材料が使用されており、ヒトインスリンのMCB及びWCBの作製時に米国及びカナダ産ウシに由来するペプトンが用いられているが、それら以外は生物由来原料基準に適合している。

樹立した MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施され、非ウイルス性感染物質及びウイルス性感染物質の混入を認めないことが確認されている（セルバンクの性質及び管理の項参照）。また、工程内管理試験として、プレハーベストステージでげっ歯類パルボウイルス PCR が設定され、さらに回収した細胞培養液に対してマイコプラズマ否定試験、324K 細胞を用いたげっ歯類パルボウイルス試験及び一般ウイルススクリーニング試験が設定されている。

精製工程においてウイルス除去/不活化ができることを確認するため、異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）を特異的モデルウイルス、マウスマイニュートウイルス（MMV）を関連ウイルス、シミアンウイルス 40（SV40）を非特異的モデルウイルスとして、ウイルスクリアランスが評価されており、その結果は以下のとおりであった。

表 精製工程でのウイルスクリアランス

工程	ウイルスクリアランス		
	X-MuLV	MMV	SV40
ブールの処理 (pH)	≧	—	—
ブールの処理	≧	—	—
アフィニティークロマトグラフ工程	≧		
イオン交換クロマトグラフ工程	≧		≧
合計	≧17.0	6.9	≧7.4

—：試験を実施せず

5) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

オマリズマブの製造は、当初Genentech社 工場で行われ、20 年以降には Genentech社 工場へ移行し、その後ノバルティス ファーマ社 工場に移行した。

Genentech社 工場では、以下の変更がなされている。

- 海外第 I 相及び第 II 相臨床試験に用いられた製剤は、 nmol/Lメトトレキサート添加培地で選別された細胞株より作製されたMCB、WCBから製造されたが、現行の製剤は、 μmol/Lメトトレキサート添加培地で単離された細胞株より作製されたMCB、WCBから製造されている。
- 細胞培養工程では、ウシペプトンからブタペプトンへの変更及び滅菌温度の変更を行っている。また、種培養の容器を変更し、生産培養に移行する前の培地交換を止めるとともに、培地組成及び生産培養の培養液のpH調整手順の変更を行っている。
- 精製工程では、精製の効率化のために、イオン交換クロマトグラフィーによる精製工程が加えられ、その後、イオン交換クロマトグラフィーはイオン交換クロマトグラフィーに変更された。また、UF/DF限外ろ過の導入によりサイズ排除クロマトグラフィーによる濃縮工程が廃止されたが、本質的には精製の順序及び方法に変更はない。

Genentech社 [] 工場から [] 工場への移行に伴い、生産培養での培養液のpH調整手順の変更及び回収方法の変更が行われ、 [] による回収は [] る過での回収法の代替になると判断されている。また、 [] 工場製造のオマリズマブについて、糖鎖プロファイルが [] 製造品と異なるもののクリアランスは同等であり、 [] 製造品が [] 製造品と同等/同質であることが確認されている。

その後、オマリズマブの製造はGenentech社 [] 工場からノバルティス ファーマ社 [] 工場へ移行され、 [] 工場とほぼ同様の製造方法が採用され（ノバルティス ファーマ社での変更内容については、3）製造工程の項参照）、製造効率、物理的・化学的性質、生物学的特性、ロット分析及び安定性を評価した結果、 [] 製造品が [] 製品と同等/同質であることが確認されている。

(2) 原薬

1) 特性

原薬の特性解析として、N末端アミノ酸配列、C末端アミノ酸配列、遊離システイン残基、ペプチドマップ、質量分析、糖鎖（単糖分析、糖鎖分析、糖鎖の付加）、グリケーション、電気泳動パターン、HPLCクロマト挙動及び生物化学的性質について検討がなされている。

- ・ N末端アミノ酸は重鎖及び軽鎖共にDNA配列より推定されたアミノ酸と一致した。
- ・ 重鎖のC末端は451番目のリジンの [] が宿主細胞由来の塩基性カルボキシペプチダーゼにより切断されているが、軽鎖のC末端には切断あるいは不均一性は認められなかった。
- ・ Intactなオマリズマブは32個のシステイン残基を有しており、4対の分子間、12対の分子内ジスルフィド結合を有するが、重鎖 [] 番目及び重鎖 [] 番目のシステインはジスルフィド結合していないものも含まれた。
- ・ 亜硫酸分解によりジスルフィド結合を切断後、エンドプロテイナーゼ Asp-Nにより消化して得られたペプチドを、逆相クロマトグラフィー法により分離し、MALDI-TOF-MS及びエドマン分解法により分析した結果、重鎖及び軽鎖の全アミノ酸配列が確認された。また、重鎖301番目のアスパラギン残基に糖鎖が付加し、重鎖の [] 番目及び [] 番目のメチオニン残基が酸化されることが確認された。
- ・ 質量分析（ESI-MS）及び還元後の質量分析の結果、オマリズマブ並びに重鎖及び軽鎖はいずれも理論値と一致した。
- ・ オマリズマブの主糖鎖は、フコース、*N*-アセチルグルコサミン、ガラクトース、マンノースからなる*N*-グリコシド型の複合型2本鎖糖鎖であった。その他、7種の糖鎖の存在が確認され、いずれの糖鎖もマンノース3分子、*N*-アセチルグルコサミン2分子からなる基本骨格を有していた。また、オマリズマブの [] %以上に糖鎖が付加していた。
- ・ グリケーションが認められたが、生物活性に差は認められなかった（CDRのリジン残基では起こっていないと推定）。
- ・ キャピラリー電気泳動の結果、等電点は7.6であった。
- ・ 非還元下でのSDS-PAGEで、主バンドは分子量約180000付近に検出され、還元条件下では、軽鎖のバンドが分子量約28000付近に、重鎖のバンドが分子量約55000付近に認められた。
- ・ 疎水性相互作用クロマトグラフ法（パパイン消化後）、陽イオン交換クロマトグラフ法及びサイズ排除クロマトグラフ法による溶出挙動が示された。

- ・ オマリズマブは循環血中のIgEと好塩基球及び肥満細胞に発現したFcεRIレセプターとの結合を阻害した。すなわち、これらの細胞からのブタクサにより誘発されるヒスタミンの放出を用量依存的に阻害した。糖鎖を除去したオマリズマブと未処理のオマリズマブについて、検討した結果、糖鎖の有無による阻害活性の差は認めなかった。また、熱による強制劣化品では、阻害活性の低下を認めたが、凝集、光及び酸化による影響はなかった。酸性下では、活性の上昇が認められた。

混在する可能性のある目的物質由来不純物として、凝集体、オマリズマブのフラグメント、非糖鎖修飾体、グリケーション体、プロセッシングの違いによる重鎖N末端への付加体、重鎖C末端の451番目のリジン残基の切断の異なる分子種、重鎖番目のシステイン残基と番目のシステイン残基の非結合体、軽鎖番目のアスパラギン酸残基の異性化体、構成アミノ酸の酸化または脱アミドによる分子変異体が挙げられている。

製造工程由来不純物として、宿主細胞由来不純物(宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来DNA)及び製造工程で使用されるゲンタマイシン、インスリン、プルロニックF-68、トリス塩基及びブロテインAがある。これらは、プロセスバリデーションの結果、精製工程において効率的に除去されることが確認されている。したがって、宿主細胞由来タンパク質は工程内管理試験として管理することとされているものの、規格に設定されていない。また、宿主細胞由来DNA及びも規格に設定されていない。

2) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験、pH、純度試験(類縁物質:サイズ排除クロマトグラフ法、疎水性相互作用クロマトグラフ法、イオン交換クロマトグラフ法、SDSキャピラリー電気泳動法)、浸透圧、エンドトキシン、ポリソルベート 20、含量(定量法)及び生物学的活性試験が設定されている。

3) 原薬の安定性

原薬について実施した安定性試験の測定項目は、性状、pH、純度試験(類縁物質:SDS-PAGE、CE-SDS-NGS、サイズ排除クロマトグラフ法、疎水性相互作用クロマトグラフ法、イオン交換クロマトグラフ法)、生物学的活性試験及び含量(定量)である。

Genentech社で製造された原薬について、長期保存試験(-20℃、49ヶ月又は60ヶ月、55 mLステンレス製タンク)、加速条件での安定性試験(5℃、1ヶ月、55 mLステンレス製タンク; 37℃、32日、5 mLガラスバイアル)及び凍結融解反復試験(-20℃と5℃での凍結解凍を3回繰り返す、55 mLステンレス製タンク)が実施された。長期保存試験及び加速条件での安定性試験(5℃、1ヶ月)の結果、いずれも安定であったが、37℃、32日間保存では類縁物質の増加及び生物学的活性の低下を認めた。また、凍結解凍試験の結果、-20℃から5℃への凍結融解の操作は少なくとも3回まで、原薬の品質に影響を及ぼさなかった。

ノバルティス ファーマ社で製造された原薬について、長期保存試験(-20℃、6ヶ月、55 mLステンレス製タンク)及び加速条件での安定性試験(5℃、6ヶ月、55 mLステンレス製タンク)が実施され、安定であった。また、ノバルティス ファーマ社製造品とGenentech社製造品の比較安定性試験(37℃、32日間、5mL透明ガラスバイアル)が実施され、いずれの製造品も同等の安定性

を示した。

以上より、ノバルティス ファーマ社製造品はGenentech社製造品と同等の安定性を有することから、原薬の有効期間は、ステンレス製タンクに保存するとき、-20℃で60ヶ月、5℃で1ヶ月とされた。また、-20℃から5℃への凍結融解の操作は3回まで可能とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤は、6 mLの透明ガラスバイアル中に以下の成分を含む凍結乾燥製剤であり、ブチルゴム栓にて施栓されている。1.4 mLの注射用水で再調製した薬液を1.2 mL投与したときにオマリズマブ150 mgが投与可能となるよう、35%過量仕込みされている（下表の（ ）が実際に1バイアルあたり充填されている量である）。

また、添付溶解液として、日局注射用水を添付する予定である。

配合目的	成分名	配合量 (mg)
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え）	■ (202.5)
緩衝剤	L-塩酸ヒスチジン	■ (2.8)
緩衝剤	L-ヒスチジン	■ (1.8)
安定化剤	精製白糖	■ (145.5)
安定化剤	ポリソルベート 20	■ (0.5)

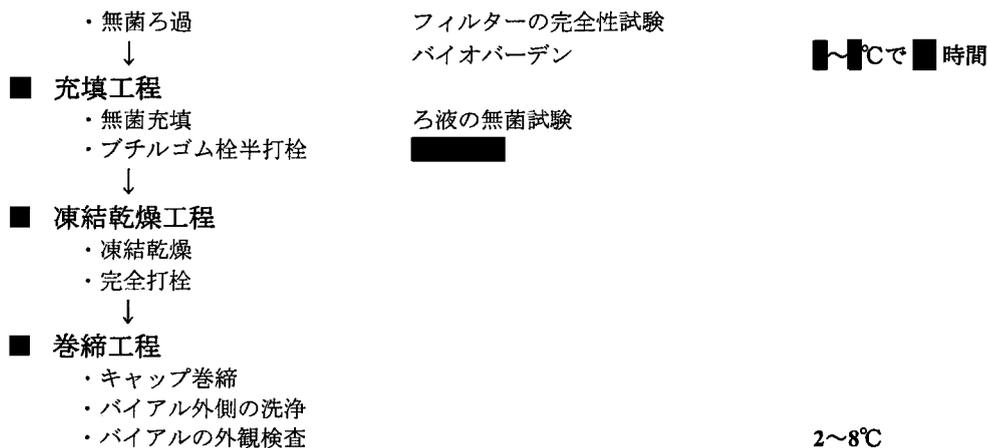
製剤は、当初、■として開発されていたが、■が必要になったことから、■調整が可能な■凍結乾燥製剤として開発がなされた。また、臨床試験で使用された製剤はフルバキューム製剤またはパーシャルバキューム製剤であったが、最終的にはパーシャルバキューム製剤とされた。

なお、本剤に配合される添加物について、L-塩酸ヒスチジンは皮下投与による使用前例がなく、また、L-ヒスチジン、精製白糖及びポリソルベート20はこれまでの皮下投与による使用前例を超えることから、いずれも新規添加物に該当する。全身毒性及び遺伝毒性に関しては、いずれも静脈内投与において、本剤に配合されている添加剤の一日最大使用量を上回る量の使用前例が認められていることから、安全性はすでに確認されているものと判断されている。本剤の配合量までの添加剤の皮下投与における安全性は、反復皮下投与毒性試験及び局所刺激性試験におけるプラセボ投与群の成績等から確認されたものと判断されている。

2) 製剤化工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。なお、本邦で市販される製剤は、ノバルティス ファーマ社 ■ 工場で製造される。

製造工程	工程内管理試験	保存
■ バルク溶液の解凍 ↓	確認試験、タンパク質含量 エンドトキシン、pH	無菌ろ過が終了するまで
■ 無菌ろ過 ・微生物ろ過	それぞれについて	■℃で ■ 時間 その後、■で ■ 時間



プロセスバリデーションが実施され、バイアルの滅菌及び脱ピロジェン（乾熱滅菌）、ゴム栓の蒸気滅菌、無菌ろ過工程、フィルターの適合性、凍結乾燥工程並びに無菌工程を評価した結果、製剤は規定された製造方法によって再現性良く製造されることが確認されている。

3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質：サイズ排除クロマトグラフ法、疎水性相互作用クロマトグラフ法、■イオン交換クロマトグラフ法）、再調製時間、浸透圧、水分、エンドトキシン、無菌試験、注射剤の不溶性異物検査、注射剤の不溶性微粒子試験、製剤均一性、含量（定量法）及び生物学的活性試験が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤について実施した安定性試験の測定項目は、性状、pH、確認試験（キャピラリー電気泳動法）、純度試験（類縁物質：サイズ排除クロマトグラフ法、疎水性相互作用クロマトグラフ法、■イオン交換クロマトグラフ法）、水分、生物学的活性、不溶性微粒子及びブリークである。

Genentech社で実生産スケールで製造された製剤について、長期保存試験（フルバキューム、5°C、最長49ヶ月；パーシャルバキューム、5°C、最長36ヶ月）、加速試験（フルバキューム、30°C又は30°C/60%RH、2ヶ月又は6ヶ月；パーシャルバキューム、30°C、6ヶ月）及び光安定性試験（フルバキューム、725W/m²、8時間）が実施された。長期保存試験及び加速試験の結果、いずれも、各測定項目について、開始時と比較して変化は認められなかった。また、光安定性試験の結果、各試験項目に変化は認められず、光の影響を受けなかった。

Genentech社で製造されたパーシャルバキューム品とフルバキューム品の比較試験（5°C又は30°C/60%RH、6ヶ月）、Genentech社製造品とノバルティス ファーマ社製造品の比較安定性試験（40°C/75%RH、61日間）、並びにGenentech製造原薬及びノバルティス ファーマ社製造原薬を用いてノバルティス ファーマ社で製造した製剤について、長期保存試験（パーシャルバキューム、5°C、6ヶ月）及び加速試験（パーシャルバキューム、30°C/65%RH、3ヶ月）が実施された。フルバキューム品とパーシャルバキューム品の安定性に差は認められず、製造場所の違いによる差も認められなかった。長期保存試験及び加速試験では、いずれも安定であり、原薬の違いによる影響は認められなかった。なお、長期保存試験及び加速試験は継続中である。

以上より、ノバルティス ファーマ社製造品はGenentech社製造品と同等の安定性を有すること

から、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに保存するとき、5°Cで4年とされた。

また、製剤（Genentech社製造品）は、溶解後、5°Cで24時間、30°Cで8時間まで安定であったが、使用時の無菌性の保持を考慮し、5°Cで8時間、30°Cで4時間以内に使用することとされていたが、審査の過程で、2~8°Cで保存し、8時間以内に使用することとされた（「審査の概略」参照）。

（4）標準物質

初代一次標準物質について、特性解析（N-末端アミノ酸配列、C-末端アミノ酸配列、遊離チオール残基、ペプチドマップ、質量分析、糖鎖（単糖分析、糖鎖分析、糖鎖結合位置、糖鎖の付加率）、グリケーション、等電点、電気泳動パターン、HPLCクロマト挙動及び生物学的性質）がなされ、本標準物質の比活性を $\blacksquare \times \blacksquare$ 単位/mgと規定している。

一次標準物質²についても、開発中に設定していた規格及び試験方法に基づき、性状、確認試験（トリプシン消化ペプチドマップ、レセプター結合）、類縁物質（サイズ排除クロマトグラフ法、疎水性相互作用クロマトグラフ法、 \blacksquare イオン交換クロマトグラフ法、SDS-PAGE電気泳動法）、充てん量、白糖、ポリソルベート20、生物学的活性及び含量（定量法）について検討がなされている。また、現行の規格及び試験方法設定時に、確認試験（エンドプロテアーゼAsp-N消化ペプチドマップ、キャピラリー電気泳動法）、純度試験（類縁物質：サイズ排除クロマトグラフ法、疎水性相互作用クロマトグラフ法、SDSキャピラリー電気泳動法）、浸透圧、ポリソルベート20及び含量（定量法）について解析がなされている。

常用標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験（エンドプロテアーゼAsp-N消化ペプチドマップ）、純度試験（類縁物質：サイズ排除クロマトグラフ法、疎水性相互作用クロマトグラフ法、SDSキャピラリー電気泳動法）、浸透圧、ポリソルベート20、生物学的活性及び定量法が設定されている。常用標準物質の有効期間は、 \blacksquare 年ごとに規格試験を実施し、適合した場合、現行の有効期限の期日より更に \blacksquare 年延長することとされている。

なお、標準物質はいずれも $\blacksquare \pm \blacksquare$ °Cに保存されている。

<審査の概略>

（1）生物由来原料基準への適合について

機構は、オマリズマブのMCB及びWCBの作製時に遺伝子組換えヒトインスリンが用いられており、遺伝子組換えヒトインスリン製造のためのMCB及びWCB作製時に生物由来原料基準に適合していない米国及びカナダ産のウシペプトンが用いられていることから、リスク評価、本剤のベネフィット及びこれらの切り換え時期について説明を求めた。

申請者は、当該原材料を使用することによる伝達性海綿状脳症（TSE）感染リスクについて、平成15年8月1日付第0801001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添に基づき「原材料原産国の地理的リスク及び部位のリスク評価」に「製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク評価」を加え、リスク評価を行った結果、合計値は一定の安全性確保の目安と考えられる「3未満」であったことから、本剤投与におけるTSE感染リスクは極めて低いと考えること、また、本剤による医療上のベネフィットについて、既存の喘息治療薬を用いても喘息管理が困難な重症度の高い患者に対し、喘息管理のための新たな治療の選択肢を提供するものとする考えを説明

² 現行の一次標準物質は初代一次標準物質と同一である。

した。また、今後新たに作製する WCB については、動物由来原材料を使用していない遺伝子組換えインスリンを用いて作製すると回答した。

機構は、本剤による TSE 感染リスクは完全には否定し得ないものの、そのリスクは極めて低いものであり、既存の喘息治療薬を用いても喘息管理が困難な重症度の高い患者に対する本剤の医療上の有用性は、当該原材料を使用することによるリスクを上回ると考えられた。したがって、生物由来原料基準の第4の1の(5)に該当するものと判断し、牛海綿状脳症(BSE)未発生国を原産国とする原材料への切り換えがなされるまで本剤の承認を待つ必要はないと判断した。ただし、TSEの感染リスクを完全に否定し得ないことについては、添付文書上で情報提供するとともに、本薬投与に際して患者に対し十分に説明する必要があると考える。なお、以上の判断は、本邦の基準に適合した製品が製造可能となった場合には、可及的速やかに基準適合品に置き換えることを前提とするものである。

(2) ウイルスクリアランスについて

機構は、ウイルスクリアランスの評価の際に TaqMan アッセイ(定量的 PCR)が用いられているが、TaqMan アッセイによる評価は感染性試験による評価と同等の結果を導き得るか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した |

X-MuLV に関して、Shi らにより、XXXXXXXXXX イオン交換クロマトグラフ工程及びウイルス除去フィルター工程における TaqMan アッセイと組織培養感染性試験とのウイルスクリアランス値が同等であることが確認されている(Shi L et al., *Biotechnology and Bioengineering* 87: 884-896, 2004)が、XXXXXXXXXX アフィニティークロマトグラフ工程での TaqMan アッセイと組織培養感染性試験を比較した結果はない。オマリズマブのXXXXXXXXXX アフィニティークロマトグラフ工程では、低 pH 溶出液(pH XXXX)を使用するため、カラムを通した後の溶出液中の X-MuLV は、低 pH により不活化される。したがって、組織培養感染性試験による評価では、カラムクロマトグラフィーによるウイルスの除去及び低 pH によるウイルスの不活化の両方の除去能の合計となるが、TaqMan アッセイでは、X-MuLV の RNA は低 pH でも安定であることから、カラムクロマトグラフィーによるウイルスの除去能のみを評価していることになる。

SV40 に関して、Shi らにより、XXXXXXXXXX アフィニティークロマトグラフ工程、XXXXXXXXXX イオン交換クロマトグラフ工程及びウイルス除去フィルター工程における TaqMan アッセイと組織培養感染性試験とのウイルスクリアランス値は同等であることが確認されている(Shi L et al., *Biologicals* 27: 253-262, 1999)。

MMV に関して、Zhan らにより、XXXXXXXXXX アフィニティークロマトグラフ工程及びXXXXXXXXXX イオン交換クロマトグラフ工程における TaqMan アッセイと組織培養感染性試験とのウイルスクリアランス値は同等であることが確認されている(Zhan DJ et al., *Biologicals* 30: 259-270, 2002)。

機構は、TaqMan アッセイではウイルスの感染性を確認することはできないものの、文献上各ウイルスについて TaqMan アッセイと組織培養感染性試験でのウイルスクリアランス値が同等であることが確認されていることから、回答を了承した。

(3) C末端アミノ酸について

機構は、重鎖 C 末端が Gly450/Lys451 (Gly450/Lys451 体) の相対力価が ■%であったことから、C 末端アミノ酸について、規格設定する必要がないか検討を求めた。

申請者は、オマリズマブ標準物質の力価を 100%としたとき、生物学的活性の規格は ■~■%に相当するが、Gly450/Lys451 体の相対力価は ■%であり、規格内の活性を有していること、各ロットでの Gly450/Lys451 体の含有量は ■~■%で、これらのロットにおける生物学的活性は ■~■%に相当し、ロット間で差は認められなかったこと、さらに、オマリズマブは Fab 部分が IgE と結合することにより、IgE レセプターへの結合を阻害するが、重鎖 C 末端は生物学的活性に関与しないことより、Gly450/Lys451 体の含有量を規格に設定する必要はないと考える旨を説明した。

機構は、Gly450/Lys451 体の相対力価は標準物質の ■%であるものの、Gly450/Lys451 体を ■~■%含むロットの生物学的活性は規格の範囲内であり、Gly450/Lys451 体含有量による差は認められていないことから（注：Gly450/Lys451 体を ■%含むロットの生物学的活性は測定されていない）、申請者の回答を了承した。

(4) 糖鎖について

機構は、*in vitro* での阻害活性に糖鎖の影響はないと考え、糖鎖についての規格は設定されていないが、品質の恒常性、薬物動態及び *in vivo* での有効性・安全性への影響を踏まえ、規格設定する必要がないか説明を求めた。

申請者は、① マウスに糖鎖プロファイルの異なるロットを静脈内投与したところ、クリアランスに差は認められなかったこと、② カニクイザル及びチンパンジーを用いた毒性試験（高用量投与）において、血小板の減少が認められたが、糖鎖含量の差異がこれらの変化に影響を及ぼしたという根拠は得られていないこと、③ オマリズマブ製造において、G0 タイプ及び G1 タイプ糖鎖含量の変動は少なかったことより、薬物動態及び安全性に影響はなく、製造時の糖鎖の含量は恒常的であることから、規格及び試験方法で糖鎖を規定する必要はない旨説明した。

機構は、① マウスに糖鎖プロファイルの異なるオマリズマブを投与した試験では、投与後の糖鎖プロファイルに変化がないことしか示されていないものの、抗体製剤では一般的に糖鎖プロファイルの違いが薬物動態に大きな影響を及ぼすとは考えられていないこと、② 糖鎖含量がオマリズマブの安全性に影響を与えていないこと、③ 本剤の主たる作用機序は、IgE のレセプターへの結合阻害であり、糖鎖を除去したオマリズマブの阻害活性に差は認められなかったこと（(2) 原薬 1) 特性の項参照）、④ 提出されたロットでは、G0 タイプ及び G1 タイプ糖鎖含量のみならず、糖組成、各糖鎖の含有率、G1 糖鎖の存在比に大きな差は認められていないことから、回答を了承した。

(5) 規格値について

機構は、① 海外の製剤の純度試験の規格値が国内における規格値と異なる理由、② 凍結乾燥後の製剤検査の「分子量サイズ」「分解物/類縁物質」が製剤の規格値と異なる理由、③ 製剤の主たる製造工程は、無菌ろ過、充填、凍結乾燥のみであるにもかかわらず、製剤の純度試験の規格値が原薬と異なる理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

海外では出荷規格と有効期間内規格を設定し、品質管理をしている。

- ① 提示した規格値は海外の出荷規格であり、国内の規格値は有効期間内規格であることから数値が異なるが、海外の有効期間内規格と国内の規格値は同じである。
- ② 凍結乾燥後の許容限界値は海外の出荷規格によるものであるため、許容限度値が海外の有効期間内規格及び国内の規格値より厳しくなっている。
- ③ 原薬の規格は製剤の有効期間内規格を保証するため、製剤より厳しく設定している。また、本剤の出荷規格は原薬の有効期間内規格と同じであるが、有効期間内規格は安定性試験結果を踏まえ、出荷規格と異なった規格を設定している。

機構は、提示された海外の規格値は出荷規格であり、有効期間内規格である国内の規格値と海外の有効期間内規格が同じであることから、これらを了承した。

(6) 溶解後の安定性について

機構は、溶解後の安定性について、Basic Prescribing Information、海外の添付文書等で情報提供されていることから、これらにおける溶解後の有効期間の設定根拠を説明するとともに、国内においても添付文書上で情報提供する必要があるか検討を求めた。

申請者は、製剤3ロット（出荷時、5℃で36ヶ月保存後）を溶解後、5℃で48時間、30℃で24時間保存したとき、試験開始時と比べ顕著な差は認められずで安定であったが、さらに厳しく規制することとし、「2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に使用する」こととした旨を説明した上で、本邦においてもこれを採用することとし、添付文書の適用上の注意に記載することとしたこと、また、本剤は調整方法が煩雑であることから、別途、リーフレットを作成して添付文書とともに本剤に添付し、調整方法に関する情報提供をすることとした旨を回答した。

機構はこれらを了承した。

(7) 新添加物について

本剤には、新添加物として精製白糖が安定化剤として、L-塩酸ヒスチジン及びL-ヒスチジンが緩衝剤として、ポリソルベート20が安定化剤として含有されている。

機構は、これらの添加物はいずれも公定書規格適合品（精製白糖；日局、L-塩酸ヒスチジン及びL-ヒスチジン；局外規、ポリソルベート20；薬添規）であり、規格及び試験方法ならびに安定性については問題ないものと判断した。

安全性については、いずれの添加物も静脈内投与において今回の使用量を上回る曝露実績が存在することから、全身性の毒性及び遺伝毒性に関しては問題ないものと判断した。また、投与部位における毒性（局所刺激性）については提出された資料から見て、本添加物が本剤に含有される量まで皮下投与されたとしても臨床上問題となる所見が生じる可能性は低いものと推察した。

以上より、機構は本剤におけるこれらの添加物の使用において特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本申請においては、効力を裏付ける試験として、アナフィラキシー誘発能、IgE との免疫複合

体、IgE 結合親和性及び阻害様式並びに抗 IgE 作用について検討がなされている。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。ただし、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4 及び 4.2.3.7.3-4）のなかで安全性薬理試験のコアバッテリー試験項目が評価されている。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) アナフィラキシー誘発能に関する検討

① エピトープマッピング (4.2.1.1-2 及び 4.2.1.1-3)

ヒト IgE 分子内の特定のアミノ酸残基を他のアミノ酸残基と置換した変異体を作製し、ヒト高親和性 IgE 受容体 (FcεRI)、オマリズマブ (遺伝子組換え) (本薬) 及び本薬のヒト化する前のマウス抗ヒト IgE 抗体 (MaE11) との結合性を検討することにより、結合に必要なヒト IgE エピトープ内のアミノ酸残基が特定された。その結果、ヒト FcεRI の認識部位は 6 個のアミノ酸残基 (380、408、411、452、465 及び 469) であり、本薬及び MaE11 の認識部位はヒト FcεRI と共通する 5 個のアミノ酸を含む ■ 個のアミノ酸残基 (■ 及び ■) であった。

この結果より、申請者は、FcεRI に結合している IgE に対しては本薬は結合できず、IgE の架橋が生じないことから、本薬によりアナフィラキシーは惹起されないと説明している。

② ヒト好塩基球と結合した IgE に対する結合能 (4.2.1.1-4)

ヒト好塩基球にヒト IgE を結合させ、ビオチン化した本薬またはアレルギー反応誘発能を有するヤギ抗ヒト IgE 抗体を添加し、フローサイトメトリー法により蛍光標識細胞を解析したところ、FcεRI に結合している IgE に対してヤギ抗ヒト IgE 抗体は結合するが、本薬は結合しないことが示された。

③ ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離作用 (4.2.1.1-4)

12 例のドナーの末梢血から調製した好塩基球をブタクサ特異的 IgE を含むヒト血清で感作し、ブタクサ抗原、本薬またはアレルギー反応誘発能を有するマウス抗ヒト IgE 抗体 (MaE1) を添加したときのヒスタミン遊離作用が検討された。ブタクサ抗原及び MaE1 の添加により明らかなヒスタミン遊離量の上昇が認められたのに対し、本薬の添加による遊離量は溶媒を添加した場合と同程度であった。

2) IgE との免疫複合体に関する検討

① 分子量及びモル比 (4.2.2.3-1)

カニクイザルに ¹²⁵I ラベルした本薬を静脈内投与した後、採取した血清中の本薬と IgE が形成する免疫複合体の分子量をクロマトグラフィー法にて検討したところ、免疫複合体の分子量は本薬の内因性 IgE に対するモル比に伴い変動したが、分子量 100 万以上の複合体は認められなかった。

この結果より、申請者は、本薬と IgE が形成する複合体は各 3 分子から構成されるヘテロ 6 量体が上限で、形成される複合体の種類とそれらの量比は本薬と IgE のモル比に依存すると考察している。

② 補体依存性細胞毒性 (4.2.1.1-6)

ヒト IgE を細胞表面に発現させたヒト胎児腎由来 293 細胞を ^{51}Cr で前処理し、本薬 (IgG1 抗体)、補体活性化能の高い IgG3 サブクラス化した変異型の本薬またはマウス抗ヒト IgE 抗体 (IgG2b 抗体) を添加し、補体成分を加えて上清中の放射活性より補体依存性の細胞毒性が検討された。その結果、陽性対照のマウス抗ヒト IgE 抗体 (IgG2b 抗体) 及び IgG3 変異型の本薬は 0.01、0.1 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で濃度依存的に細胞融解率を増加させたが、本薬の添加においては細胞融解は認められなかった。また、IgG3 変異型の本薬と IgE の複合体は高い C1q 結合能を示したのに対し、本薬 (IgG1 抗体) と IgE の複合体の C1q 結合能は IgE 単独と同程度であった。

3) IgE 結合親和性及び結合様式に関する検討

① ヒト IgE 結合親和性 (4.2.1.1-7、4.2.1.1-9)

本薬のヒト IgE に対する結合親和性が種々の実験条件で検討された。ヒト胎児腎由来 293 細胞の表面に発現する IgE に対する本薬の K_d 値は約 0.2 nM であった。表面プラズモン共鳴センサー装置を用いて IgE に対する本薬及び本薬の Fab フラグメントの K_d 値を測定すると、それぞれ 7.7 nM 及び 15.5 nM であった。

② 阻害様式 (4.2.1.1-10)

ヒト Fc ϵ RI の細胞外ドメインである α サブユニットとヒト IL-2 受容体の膜貫通及び細胞内ドメインからなる分子を発現する CHO-3D10 細胞を用いて、ヒト IgE とヒト Fc ϵ RI との結合に対する本薬の阻害様式が検討された。CHO-3D10 細胞表面の Fc ϵ RI とヒト ^{125}I -IgE の結合を種々の濃度の本薬の存在下で測定したところ、本薬は Fc ϵ RI とヒト ^{125}I -IgE の最大結合量 (B_{max}) には影響せず結合反応曲線を右方にシフトさせ、Lineweaver-Burke プロット解析の結果から阻害様式は競合的であった。また、本薬濃度とみかけの K_d 値より、本薬の K_i 値は 1.0 nM と算出された。

4) 抗 IgE 作用に関する検討

① IgE 再結合阻害作用 (4.2.1.1-11)

CHO-3D10 細胞にヒト ^{125}I -IgE を結合させ、経時的な結合量減少に及ぼす本薬の影響が検討された。本薬の添加により ^{125}I -IgE 結合の低下は促進され、解離速度 (k_{off} 値) は本薬無添加時の 199 hour^{-1} と比較し 293 hour^{-1} と約 1.5 倍となった。

この結果より、申請者は、本薬が遊離 IgE を捕捉し Fc ϵ RI と IgE の再結合を阻害したことが影響しているものと考察している。

② 遊離 IgE 濃度低下作用 (4.2.1.1-12)

患者血清における遊離 IgE 濃度に及ぼす本薬 0.1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の作用が検討された。個々の血清中 IgE 濃度は 493、1596 及び 3792 ng/mL であった。本薬の添加は濃度依存的に遊離 IgE 量を低下させ、IgE 濃度が 3792 ng/mL の血清であっても本薬 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の添加により臨床的目標値である 25 ng/mL 以下 (「4. 臨床に関する資料 (II) 臨床薬理の概要」の項参照) に低下させた。遊離 IgE 濃度を 25 ng/mL 以下に低下させるのに必要な本薬の濃度は IgE 濃度の 16~21 倍であった。

③ ラット好塩基球におけるヒスタミン遊離抑制作用 (4.2.1.1-13)

ヒト Fc ϵ RI の α サブユニットを発現させたラット好塩基球 (RBL-48 細胞) をブタクサ特異的ヒト IgE で感作後、ブタクサ抗原の添加により誘発されるヒスタミン遊離に及ぼす本薬の影響が検討された。ブタクサ特異的ヒト IgE での感作時に本薬 0.078~10 nM を同時に添加することにより、

本薬は濃度依存的にヒスタミン遊離を抑制し、IC₅₀値は1.88 nMであった。

④ IgE 産生抑制作用 (4.2.1.1-15)

ネコアレルギー患者の末梢血から得られた単核球を用い、IL-2、IL-4及びネコ皮膚抽出物の添加により誘導されるIgE産生に及ぼす本薬の影響が検討された。ネコ抗原により感作が成立しているヒト単核球にIL-2及びIL-4を添加することにより培養液中のIgE濃度が上昇し、さらに抗原であるネコ皮膚抽出物を加えることによりIgE濃度は倍増したが、本薬0.002~1 µg/mLの存在下でIL-2、IL-4及びネコ皮膚抽出物を添加した場合は、濃度依存的にIgE産生は抑制され、0.25 µg/mL以上の濃度で約1/3まで抑制された。本薬はFcεRIに結合したIgEには結合しないが、細胞膜上に発現したIgE (mIgE)には結合する可能性があることから、末梢血単核球中のCD19⁺B細胞を本薬により免疫蛍光染色したところ、約6%の細胞が染色された。

この結果より、申請者は、本薬がB細胞上のmIgEに結合することによりB細胞の活性化や増殖を抑制し、IgE産生が抑制された可能性があるかと考察している。一方、申請者は、アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験(5.3.1.1-3)においては、本薬の投与によりIgE産生には影響が認められなかったことも説明した。

<審査の概略>

機構は、カニクイザル等を用いた*in vivo*気管支喘息モデルで試験が実施されていない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、薬理的検討が開始された当時(19■■年頃)は薬理的評価を行う上で本薬が反応性を示すカニクイザル等による適切なアレルギー性喘息モデルは確立されていなかったため、本薬のアレルギー性喘息に対する効果を検討する必要は考慮されたものの、実施することは不可能であったこと、また、最近確立されたアカゲザル喘息モデル(Schelegle ES et al., *Am J Pathol* 158: 333-341, 2001)やカニクイザル喘息モデル(Van Scott MR et al., *J Appl Physiol* 96:1433-1444, 2004)では、エアロゾル化したハウスダストを曝露させることで抗原特異的IgEを増加させることから、本薬のアレルギー性喘息に対する効果を適切に評価できる動物モデルである可能性は高いが、報告された時点においてすでに海外臨床試験が完了、もしくは市場導入後であることから動物モデルによる評価は実施しなかった旨説明した。

機構は、以上の試験結果等の提出された資料から、本薬がFcεRIに結合したIgEには結合せず遊離IgEを中和することが示されており、十分量の本薬を投与することにより遊離IgEに起因するアレルギー反応を抑制しうることは説明可能と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス及びサルを用いて、オマリズマブ(遺伝子組換え)(本薬)の静脈内又は皮下投与時の薬物動態を検討した結果が提出された。

試料希釈液中及びマウス血清中の本薬濃度は、遺伝子組換え型ヒト化IgGを検出するための酵素免疫測定法(ELISA)(定量下限:■■■ng/mL)により定量され、サル血清及びマトリックス中等の遊離本薬濃度は、ヒト骨髄腫細胞株U266由来のIgEを捕捉抗原とする本薬特異的なELISA(定量下限:■■■ng/mL)を用いて定量された。マウス抗オマリズマブ抗体、サル抗オマリズマブFab抗体及び抗オマリズマブFc抗体濃度の定量には、本薬又は本薬由来のFab、Fcフラグメント

をプレートに固定した ELISA (定量下限: いずれも抗体力価=■) が用いられた。サル血清中の総 IgE (遊離 IgE と本薬-IgE 複合体中の IgE の総和) 濃度は、本薬と同じ IgE 結合部位を有する FcεRI-IgG キメラ受容体を捕捉剤として用いた ELISA により測定された (定量下限: ■ ng/mL)。また、遊離 IgE 濃度の定量には、マウス抗ヒト IgE 抗体を捕捉抗原とした ELISA (定量下限: ■ ng/mL) 又はヒト FcεRI 受容体の α サブユニットを発現させた CHO 細胞株を利用したフローサイトメトリー分析法が用いられた (定量限界: ■ μg/mL)。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

① 単回投与試験

雌性マウス (10 例) に本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、終末相における半減期 ($t_{1/2}$) は約 2.1 週、クリアランス (CL) は 4.13 mL/day/kg、定常状態における分布容積 (V_{ss}) は 93.5 mL/kg であった。マウス抗ヒト抗体 (MAHA) は検出されなかった (4.2.2.2-1)。

雄性マウス (各群 32 例) に本薬 1、10 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 22~23 日、 V_{ss} は 91.9~95.9 mL/kg であった。CD-1 雄マウス (各群 32 例) に 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、クリアランス (CL/F) は 3.31 mL/day/kg、血清中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) は 3020 day・μg/mL、絶対バイオアベイラビリティ (BA) は 92.2% であった。MAHA は計 3 例で認められたが、本薬の薬物動態への影響は認められなかった (4.2.2.2-2)。

雄性カニクイザル (各群 3 例) に本薬 0.5、5 及び 25 mg/kg を単回皮下投与、0.5 及び 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。25 mg/kg の単回皮下投与では、AUC は用量比を上回る上昇を示し、 $t_{1/2}$ の延長が認められた (4.2.2.2-4)。また、用量の増加に伴って、本薬投与後の血清中総 IgE 濃度は上昇し、一方、遊離 IgE 濃度はそれに対応して低下する傾向が認められた (4.2.2.3-2) (4.2.2.3-3) (4.2.2.3-4)。なお、抗オマリズマブ抗体は認められなかった。

表 サルに本薬を皮下投与又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与			静脈内投与	
	0.5	5	25	0.5	5
投与量 (mg/kg)	0.5	5	25	0.5	5
C_{max} (μg/mL)	4.70 ± 0.458	55.5 ± 8.05	254 ± 29.1	20.7 ± 10.4	158 ± 5.33
T_{max} (day)	5.33 ± 4.51	5.17 ± 3.18	2.83 ± 1.89	NA	NA
CL/F (mL/day/kg)	5.16 ± 1.55	4.55 ± 1.30	3.07 ± 0.721	4.46 ± 1.04	4.66 ± 1.09
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	58.8 ± 3.98	53.2 ± 7.28
AUC (day・μg/mL)	102 ± 26.7	1160 ± 315	8460 ± 1990	116 ± 27.3	1110 ± 229
F (%)	88	104	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (day)	11.5 ± 2.95	10.3 ± 1.84	17.7 ± 7.35	9.94 ± 2.86	8.53 ± 2.57

平均値 ± 標準偏差 (n=3)、 C_{max} : 最高血清中濃度、 T_{max} : 最高濃度到達時間、F: 絶対 BA、NA= 解析対象外

雌雄カニクイザルに、本薬 5 mg/kg を静脈内投与後 125 I-ヒト IgE を投与したとき、本薬非存在下での 125 I-IgE の CL は 52.8 ± 12.0 mL/day/kg (6 例) であったのに対し、本薬存在下での 125 I-IgE の CL は、20.6 ± 3.62 mL/day/kg (3 例) であり、本薬との複合体形成によると考えられる IgE のクリアランスの低下が認められた (4.2.2.3-2)。また、 125 I-IgE を添加した本薬-IgE 複合体 (ヘテロ三量体<本薬: IgE = 2:1>及びヘテロ六量体<本薬: IgE = 3:3>)、本薬-マウス抗 IgE モノクローナル抗体-IgE 複合体 (分子量 400 万以上) を雄性サル (各 3 例) に静脈内投与したところ、本薬-IgE 複合体のクリアランスには複合体の Fcγ ドメイン数との相関が認められ、各複合体のクリアランスは、本薬-マウス抗 IgE モノクローナル抗体-IgE 複合体 (分子量 400 万以上) > ヘテロ六量体 > へ

テロ三量体> 本薬の順であった (4.2.2.3-3) (4.2.2.3-4)。

免疫グロブリン G (IgG) が存在しない recombination activation gene-2 (RAG-2) 欠損 (KO) マウスに本薬 (^{125}I または Cy3 標識) 単独又は本薬-IgE 複合体を静脈内投与し、複合体のクリアランスを検討したところ、投与後 30 分における肝臓及び脾臓による取り込みは、複合体の分子量に依存して増加し、また RAG-2 KO マウスの方が野生型に比べて多く、内因性 IgG が本薬-IgE 複合体と Fc γ 受容体との結合を競合すると考えられた。電子顕微鏡観察により、肝類洞内皮細胞及びクッパー細胞と脾臓中のマクロファージへの本薬-IgE 複合体の局在が確認された。投与後 10 時間においては、検討対象としたすべての臓器で本薬-IgE 複合体は顕著に減少していた。また、いずれの時間においても、腎臓には本薬-IgE 複合体は全く認められなかった (4.2.2.3-5)。

② 反復投与試験 (TK 試験)

雌雄カニクイザル (1 群 2~10 例) に本薬 0、0.1、1 及び 5 mg/kg を静脈内又は皮下投与により、週 3 回、4 週間反復投与したとき、用量の増加に伴って、AUC $_{0-28}$ 及び C $_{\text{max}}$ は増加し、総 IgE 濃度の上昇と遊離 IgE 濃度の低下が認められた。5 mg/kg 皮下投与群における BA は 70.2~92.4 %であった (4.2.3.2-2)。

雌雄カニクイザル (1 群 2~10 例) に本薬 0.1、1 及び 5 mg/kg を静脈内又は皮下投与により、週 3 回、6 ヶ月間反復投与したとき、5 mg/kg の静脈内投与及び皮下投与において、AUC $_{0-28}$ は用量に比例した増加を上回る傾向が認められた。血清中本薬濃度が総 IgE 濃度を上回った用量群 (静脈内投与 5 mg/kg、皮下投与 1 及び 5 mg/kg) においては、総 IgE 濃度の上昇がみられ、本薬投与後 3~4 週間で定常状態に達した (4.2.3.2-3)。

(2) 分布

雌雄カニクイザル (3 例) に本薬 ^{125}I 標識体 0.03 mg/kg 単独又は非標識体 0.51 mg/kg とともに単回静脈内投与したときの分布容積は血漿の容積とほぼ同じであり、投与後 1 時間及び 96 時間後の組織中濃度を検討したところ、特定の組織への取り込みは明確には認められず、血球への移行は認められなかった (4.2.2.3-1)。

妊娠カニクイザル (各群 12 例) に、本薬 (0、3、15 及び 75 mg/kg) を、妊娠 20、21、22、29、36、43 及び 50 日に皮下投与したとき、母動物における本薬の C $_{\text{max}}$ は、3、15 及び 75 mg/kg 投与群でそれぞれ 119、507 及び 2540 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC $_{20-99}$ はそれぞれ 3630、18500 及び 95200 $\text{day}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 6.71~9.93 日であった。臍帯血血清中の本薬濃度は用量に比例した増加が認められ、母動物血清中濃度の約 28 %~36 %、羊水の中の本薬濃度は、臍帯血血清中本薬濃度の約 4~8 %であった (4.2.3.5.2-1)。さらに、妊娠カニクイザル (各群 8 例) に、妊娠 120~122 日までは 1 日 1 回、妊娠 127 日~148 日又は授乳 28 日までは週 1 回、本薬 (0 及び 75 mg/kg) を反復皮下投与したとき、羊水 (母動物の妊娠 148 日の血清中濃度の 3.3 %)、乳汁 (同 0.154 %)、胎児血清中 (同 32.9 %) 及び新生児血清中 (同 33.2 %) に本薬が検出された (4.2.3.5.3-1)。なお、胎盤通過、乳汁移行については、添付文書「4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、注意喚起されている。

(3) 代謝

カニクイザルに本薬 ^{125}I 標識体 0.03 mg/kg 単独又は非標識体 0.51 mg/kg とともに単回静脈内投与したとき、全身循環血中に本薬の代謝物は認められなかった。

(4) 排泄

カニクイザルに本薬 (^{125}I 標識体) 0.03mg/kg 単独又は非標識体 0.51 mg/kg とともに単回静脈内投与したとき、投与後 96 時間までに投与放射エネルギーの 41~65 %が尿中から排泄され、糞中への排泄は 0.5 %以下であった (4.2.2.3-1)。尿中に排泄された放射エネルギーの大部分はトリクロロ酢酸を添加しても沈殿せず、ウエスタンブロットでは、本薬未変化体及び IgE は検出されなかった (4.2.2.3-1)。

<審査の概略>

機構は、本薬投与後に認められる総 IgE 濃度上昇の機序について説明するよう求めた。

申請者は、雌雄カニクイザルに本薬を静脈内投与後に ^{125}I -ヒト IgE を投与した試験では、 ^{125}I -IgE のクリアランスは本薬非存在下よりも本薬存在下で低かったこと、また臨床試験においても総 IgE 濃度の上昇が認められていることから、母集団薬物動態-薬理効果解析結果 (5.3.3.5-4) を基にその要因を検討したところ、遊離 IgE、本薬-IgE 複合体及び遊離本薬のクリアランスは、遊離 IgE ($\text{CL}_{\text{E/f}}: 71.0 \text{ mL/h}$) > 本薬-IgE 複合体 ($\text{CL}_{\text{C/f}}: 13.2 \text{ mL/h}$) > 遊離本薬 ($\text{CL}_{\text{X/f}}: 7.32 \text{ mL/h}$) となることが示唆されたことなどから、本剤投与後の総 IgE 濃度の上昇は、本薬との複合体形成により IgE のクリアランスが低下することに起因すると考えられ、これは遊離 IgE がマスト細胞、好塩基球などの細胞表面に発現する高親和性の $\text{Fc}\epsilon\text{R1}$ と結合し、非特異的なタンパク分解により消失するのに対し、本薬-IgE 複合体は単球、マクロファージ、好中球等に発現する低親和性の $\text{Fc}\gamma\text{R}$ を介する分解過程により消失するため、遊離 IgE と比べクリアランスが低下すること等によるものと推察されると説明した。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、本薬の代謝及び排泄について詳細な検討がされていないことについて、妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、ヒト型抗体医薬品を動物に投与した場合には中和抗体が生成し、評価が困難となることが予想されることから、他の市販の抗体医薬品と同様に本薬についても比較的ヒトに近いサルを用いて非臨床薬物動態の検討を行っていることを説明した上で、代謝については、抗体医薬品は内因性のヒト IgG と同様に細網内皮系を介した代謝 (主としてエンドペプチダーゼによるタンパク分解) を受け、低分子量ペプチドやアミノ酸となって排泄されると考えられており、本薬についても同様の代謝経路を経ると考えられることから、特段の検討を行わなかったこと、排泄については、 ^{125}I 標識体を用いて投与した放射エネルギーに対する排泄率及び未変化体の確認を行ったことを説明した。

機構は、提出された薬物動態試験の評価に基づき、本薬はヒト IgG と同様の体内動態特性を有すると判断し、申請者の回答を了承した。

カニクイザルを用いた組織分布試験において、肝臓での本薬濃度が他の臓器よりも高かったことから、機構は、本薬の肝臓への蓄積が安全性上の問題とならないか申請者に説明を求めた。

申請者は、① 組織分布試験における投与後 96 時間の組織中放射エネルギー濃度を比較すると、血管が集中する肝臓、腎臓及び肺において他の臓器よりも高い値を示したが、血中濃度よりも低く、他の臓器・組織と比較して極端に高い値ではなかったこと、② 反復投与毒性試験において、肝臓の組織学的変化は観察されていないこと、③ 国内外臨床試験では、肝機能検査値異常及び肝機能障害に関連する有害事象は、本剤投与群とプラセボ投与群で発現率に大きな差はみられず、海外市

販後安全性情報においても肝機能障害に関連する有害事象の自発報告は多くはないことなどから、本剤による肝障害のリスクは小さく、継続投与による影響も少ないと考える旨を説明した。

機構は、肝臓への極端な蓄積や組織学的変化は認められず、臨床においても現時点では大きな問題はみられていないと考えるが、製造販売後調査において肝障害患者等における安全性をさらに検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

オマリズマブ（遺伝子組換え）（本薬）の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、血小板への影響の機序解明試験の成績が提出されている。なお、がん原性試験及び抗原性試験は適切な試験系が存在しないことから実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、マウス静脈内投与（4.2.3.1-1）、カニクイザル静脈内投与（4.2.3.1-3、4.2.3.1-4）及びカニクイザル皮下投与（4.2.3.1-2、4.2.3.1-4）試験が行われた。マウス静脈内投与毒性試験では、一部のマウスで抗オマリズマブ抗体が検出されたが、一般状態等に変化は認められず、概略の致死量は100 mg/kg以上と判断された。カニクイザル静脈内及び皮下投与毒性試験では、血清中総IgE濃度の増加、遊離IgE濃度の低下及び抗オマリズマブ Fab抗体が認められたが、一般状態等の変化は認められず、概略の致死量は静脈内投与で200 mg/kg以上、皮下投与で50 mg/kg以上と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マウス4週間静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-1）、カニクイザル4週間皮下及び静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-2）、カニクイザル6ヶ月間皮下及び静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-3）、幼若カニクイザルを用いた26週間皮下投与毒性試験（4.2.3.2-4）が行われた。

マウス4週間静脈内投与試験では、本薬0、1、10及び50mg/kgが週1回投与され、対照群及び50 mg/kg群の一部の動物に4週間の休薬期間が設けられた。一般状態に変化はみられず、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床検査、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められず、無毒性量は50mg/kgと判断された。投与期間及び休薬期間中、抗オマリズマブ抗体は認められなかった。

カニクイザル4週間皮下及び静脈内投与試験では、本薬0、0.1、1及び5mg/kgが週3回皮下又は静脈内投与された。一般状態に変化はみられず、体重、摂餌量、身体検査、血圧及び心電図検査、眼科学的検査、臨床検査、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められず、無毒性量は皮下及び静脈内投与ともに5 mg/kgと判断された。1及び5 mg/kg群では、総IgE濃度の増加及び遊離IgE濃度の低下がみられた。また、抗オマリズマブ Fab抗体は、皮下投与の1mg/kg群 1/8例³、5mg/kg群 1/10例³、静脈内投与の0.1mg群 1/2例³の計3例で認められた。

カニクイザル6ヶ月間皮下及び静脈内投与毒性試験では、本薬0、0.1、1及び5 mg/kgが週3回

³ 抗体発現例数の母数は各群の動物数であり、検査動物数ではない。

6ヶ月間、又は、投与間隔を開けた場合の評価を目的として5 mg/kg が週3回、試験1日～59日及び122日～183日の期間投与された。一般状態の変化は認められず、体重、摂餌量、身体検査、血圧及び心電図検査、眼科学的検査及び臨床検査において異常は認められなかった。剖検では、皮下投与の5 mg/kg 群の雌の投与部位で赤色巢の発現頻度が増加し、病理組織学的検査では、皮下投与群投与部位で出血、皮下のリンパ組織球浸潤及び好酸球浸潤の発現頻度が増加した。これらの組織学的変化は、異種タンパクの反復投与に対する局所的な免疫反応と考えられ、無毒性量は皮下及び静脈内投与ともに5 mg/kg と判断された。本薬のアレルギー反応誘発能を検討する目的で、試験27週に皮内反応検査が実施され、間欠皮下及び静脈内投与群の全例(10例)で中等度の腫脹が認められたが、10例中6例では生理食塩液を投与した部位にも同様の反応が認められた。ほぼすべての投薬群で総IgE濃度の増加及び遊離IgE濃度の減少が認められ、抗オマリズマブFab抗体は、皮下投与の0.1 mg/kg 群の1/8例⁴、1 mg/kg 群の2/8例⁴、5 mg/kg 群の2/10例⁴、並びに間欠皮下投与群の5 mg/kg 群の4/8例⁴で認められた。

幼若カニクイザル26週間皮下投与試験では、本薬0、50及び250 mg/kg が週1回投与され、対照群及び250 mg/kg 群の一部に26週間の休薬期間が設けられた。すべての投薬群で血小板数の減少が認められた。また、250 mg/kg 群で出血時間の延長、50及び250 mg/kg 群で骨髄中の巨核球の軽度から中等度の増加、病理組織学的検査では50及び250 mg/kg 群の少数例で投与部位の皮下組織、精囊、胃底腺粘膜又は十二指腸粘膜に出血が認められた。これらは末梢血中の血小板数の減少に関連した変化と考えられたが、26週間の休薬期間によりすべて回復した。免疫系への影響について検討するため、血清中のIgG、IgA及びIgM濃度を測定した結果、IgM、IgG濃度の増加がみられたが、いずれも正常範囲内であった。また、総IgE濃度の増加及び遊離IgE濃度の減少が認められ、250mg/kg 群の3/12例⁴で抗オマリズマブFab抗体が検出された。これ以外に一般状態等の変化は認められず、無毒性量は50 mg/kg 未満と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験(4.2.3.3.1-1)が行われ、変異原性は認められなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、本薬がマウス・ラットのIgEと結合しないこと、及びマウス・ラットにおいて抗原性を示さない相当タンパク質がないことから、カニクイザルのみを用いて実施された。

カニクイザルを用いた皮下投与による雄の授胎能に関する試験では、本薬0、3、15及び75 mg/kg が投与1～3日目は1日1回、その後6週間は週1回投与された。すべての動物で正常な交尾行動が認められ、すべての投薬群で血清中総IgE濃度の増加が認められた。その他一般状態も含めて異常は認められず、無毒性量は75 mg/kg と判断された(4.2.3.5.1-1)。

カニクイザルを用いた皮下投与による雌の受胎能及び着床までの初期胚発生への影響に関する試験では、本薬0、3、15及び75 mg/kg が、観察期間(2回の月経周期)終了後、3回目の月経周期の第2～4日は1日1回、その後交配前の合計3回の月経周期(又は13週間)、交配期間(最長2回の月経周期)及び妊娠初期(妊娠25日まで)に週1回投与された。血中総IgE濃度の増加が認められた以外に、月経周期、交尾率、受胎率及び一般状態等に異常は認められず、無毒性量は

⁴ 抗体発現例数の母数は各群の動物数であり、検査動物数ではない。

75 mg/kg と判断された (4.2.3.5.1-2)。

カニクイザルを用いた皮下投与による胚・胎児発生に及ぼす影響に関する試験では、妊娠した雌に本薬 0、3、15 及び 75 mg/kg が、妊娠 20～22 日は 1 日 1 回、その後妊娠 50 日まで週 1 回投与された。対照群、3 mg/kg 群及び 75 mg/kg 群の各 1/12 例の母動物で流産が認められたが、流産が認められた動物で観察された一般状態の変化は、投薬群及び対照群のいずれも生殖器周囲の出血のみで、流産をしなかった多くの動物においても妊娠初期に観察された所見であり、また、いずれの動物も体重、摂餌量及び臨床検査に異常が認められなかったこと、発生頻度が試験施設の背景値 (8%) 及び文献値 (Small MF, *Am J Primatol* 2; 137-47, 1982、Hendrie TA et al., *Am J Primatol* 40;41-53 1996) と同等であったことから、本薬との関連性はないと判断された。また、胎児に対する異常は認められず、母動物で総 IgE の増加が認められた以外に一般状態等の変化も含めて異常は認められず、無毒性量は母動物、F1 胎児ともに 75mg/kg と判断された (4.2.3.5.2-1)。

カニクイザルを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生、並びに胎盤移行及び乳汁移行に関する試験では、2 群の雌 (帝王切開群及び自然分娩群) に本薬 75 mg/kg が妊娠 120 日～122 日は 1 日 1 回、その後帝王切開群は妊娠 150 日まで週 1 回、自然分娩群は分娩後 28 日まで週 1 回投与された。母動物に関して死亡、流産及び胎児死亡はみられず、いずれの群においても一般状態の異常は認められなかった。また、F1 出生児に関して死亡は認められず、一般状態に異常はみられなかった。TK 測定の結果、本薬が羊水中 (母動物の血清中濃度の約 3.3%)、乳汁中 (同約 0.15%)、胎児血清中 (同約 32.9%) 及び出生児血清中 (同約 33.2%) に検出された。血清中総 IgE 濃度は本薬投与群で増加した。母動物及び F1 胎児・出生児に異常は認められず、無毒性量は母動物、F1 胎児・出生児ともに 75 mg/kg と判断された。また、本薬の胎盤移行性及び乳汁移行性が示された (4.2.3.5.3-1)。

(5) 局所刺激性試験

種々の製剤の刺激性を評価するために、ウサギを用いた局所刺激性試験が行われた (4.2.3.6-1～4)。本薬■■■■製剤の 5 mg/mL、本薬凍結乾燥製剤の 100 mg/mL をそれぞれ 1 mL の容量で、本薬凍結乾燥製剤の 125 mg/mL を 1.2 mL の容量でウサギに単回静脈内又は皮下投与した結果、投与部位に肉眼的又は組織学的変化は認められなかった。本薬■■■■製剤の 5 mg/mL 又は本薬凍結乾燥製剤の 20 及び 40 mg/mL を 1 日 1 回、14 日間皮下投与した結果、プラセボ又は生理食塩液を同様に投与した動物と比較して、投与部位の亜急性炎症の程度が軽度に増加したが、皮膚機能の障害を示唆する組織学的変化 (壊死又は潰瘍) は認められなかった。

(6) その他の毒性試験

幼若カニクイザルを用いた 6 ヶ月間皮下投与毒性試験等で血小板の減少が観察されたことから、血小板の減少メカニズムを検討する目的で各種試験が行われた。

① *in vivo* 試験

rhuMAb E26 皮下投与毒性試験では、成熟カニクイザルに rhuMAb E26 (本薬と類似のヒトモノクローナル抗体であり、本薬と比較して IgE に対する高い親和性を示す) 0、4、10 及び 40 mg/kg が試験 1～3 日は 1 日 1 回、その後週 1 回 4 週間投与され、また、幼若サルに 0、40 及び 200 mg/kg が週 1 回 26 週間投与された。成熟サルでは 40 mg/kg 群で血小板数の減少傾向が認められ、幼若サルでは 40 mg/kg 以上の群で血小板の減少及び、それと関連する出血時間の延長および臓器出血

が認められた (4.2.3.7.3-1~2)。

幼若及び成熟カニクイザルを用いた 4、6 及び 26 週間皮下投与毒性試験では、幼若及び成熟カニクイザルに本薬 0、15、30、50、100 及び 250 mg/kg が週 1 回皮下投与され、投与期間は、15、30 及び 50 mg/kg 群は 26 週間、100 及び 250 mg/kg 群は 6 週間とされた。幼若動物の対照群及び 250 mg/kg 群の一部の動物については、4 週間投与後に 13 週間の休薬期間が設けられた。幼若動物ではすべての投与群で、また成熟動物では 30 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 以上の群の雌で血小板減少が認められた。6 週間投与された幼若及び成熟動物の 100 及び 250 mg/kg 群の剖検では、脳、胸腺、肺、消化管、心臓及び膀胱に赤色巣が、病理組織学的検査ではこれらの臓器で限局性出血が認められ、骨髄で巨核球の増加が認められた。休薬により限局性出血性変化の発現頻度の低下がみられたが、巨核球は完全には回復しなかった。血清中の総 IgE 濃度を測定した結果、本薬投与群で総 IgE 濃度の増加が認められたが、IgE 濃度の投与前値あるいは総 IgE 濃度と血小板数減少との関連性はみられなかった (4.2.3.7.3-4)。

血小板数減少に対する静注用免疫グロブリン製剤の作用に関する試験では、雌の幼若カニクイザルに本薬 0 及び 100 mg/kg が週 1 回 3 週間皮下投与され、100 mg/kg 群の一部及び対照群に、静注用免疫グロブリン製剤 (細網内皮系の Fc γ 受容体に結合し、細網内皮系による循環血からの血小板消失を低下させると考えられている) が試験 17 及び 18 日に静脈内投与された。その結果、本薬投与群では血小板数の減少が認められた一方、免疫グロブリン製剤を併用した場合には、血小板数減少の回復が認められ、本薬投与による血小板数の減少に細網内皮系の Fc γ 受容体の関与が考えられた (4.2.3.7.3-5)。

rhuMAb 2C4 の 4 週間皮下投与毒性試験では、幼若カニクイザルに、rhuMAb 2C4 (本薬と同様のヒト IgG1 構造を有し、相補性決定領域 (CDR) の異なるヒト化モノクローナル抗体) 250 mg/kg が週 1 回投与された。その結果、血小板の数及び形態に及ぼす影響は認められなかったことから、本薬投与による血小板数の減少には CDR が関与している可能性が考えられた (4.2.3.7.3-6)。

チンパンジーを用いた 4 週間皮下投与毒性試験では、チンパンジーに本薬 250 mg/kg が投与された。カニクイザルと同様、骨髄の巨核球増加を伴う血小板数の減少が認められ、休薬により回復した (4.2.3.7.3-7)。

アフリカミドリザル、アカゲザル及びカニクイザルを用いた 11 週間皮下投与毒性試験では、カニクイザルの 100 及び 250 mg/kg 群で骨髄の巨核球増加に伴う血小板数の減少がみられた。アフリカミドリザル及びアカゲザルの 250 mg/kg では一過性の血小板数の減少が散見されたが、アカゲザルの 1/3 例を除いて持続性はみられず、統計学的有意差も認められなかった。アカゲザル及びアフリカミドリザルでは一部の動物で巨核球の増加がみられたが、カニクイザルと比較して軽度であった (4.2.3.7.3-8)。

② *in vitro* 試験

血小板数及び血小板活性化に及ぼす影響の検討試験では、ヒト又はカニクイザルの血液に、本薬を加えて血小板数を測定した結果、影響は認められなかった。また、ヒト又はカニクイザルの多血小板血漿に本薬を加えてインキュベートした結果、血小板凝集を惹起しなかった。さらに、ヒト又はカニクイザルの多血小板血漿に本薬を加えてインキュベートし、トロンビン受容体活性化ペプチドを添加した場合にも、血小板凝集作用の増強は認められなかった (4.2.3.7.3-12)。

溶血性及び血液適合性試験では、5~100 mg/mL の本薬溶液を、ヒト又はカニクイザルの血液、

血清又は血漿と混合した結果、溶血性はみられず、血清及び血漿に対する適合性が認められた(4.2.3.7.7-1~3)。

組織交差反応性試験では、カニクイザル及び正常なヒトの組織に対する本薬の組織特異性について、免疫組織学的に検討が行われた。カニクイザルの組織では、本薬及び MaE11 (本薬作製の基となったマウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体) のリンパ節の胚中心及び大腸のパイエル板における特異的反応がみられた。ヒトの組織では本薬の特異的反応はみられなかったが、MaE11 の脾臓のリンパ系細胞における特異的反応が認められた (4.2.3.7.7-4~5)。

以上の検討を踏まえ申請者は、ヒトにおいて本薬が血小板減少のリスクを増大させる可能性は完全には否定できないものの、① 高用量の本薬を長期間投与したいずれの成熟カニクイザルにおいても、血小板数が 50000/μL (「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」薬安第 80 号、平成 4 年 6 月 29 日におけるグレード 3 に相当) を下回らなかったこと、② カニクイザル及びチンパンジーの毒性試験成績に基づく薬力学的検討によれば、血小板数が投与前値の 50 % に減少した時の血清中本薬濃度は、成熟及び幼若動物においてそれぞれ 2430 μg/mL 及び 1490 μg/mL と推定されるのに対し、海外臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析において、定常状態時の C_{max} ($C_{max,ss}$) として 500 μg/mL を超える値は観察されなかったこと、③ カニクイザル及びチンパンジーの血小板数減少に対する感受性がヒトにおいても同等と仮定して、これらの C_{max} ($C_{max,ss}$) とカニクイザル及びチンパンジー毒性試験成績に基づく薬物動態-薬力学的モデル解析により、血小板数に及ぼす影響について検討した結果、血小板数が投与前値の 50 % を下回ると推定される症例あるいは血小板数が 75000 個/μL を下回ると推定される症例の出現頻度は 20 万分の 1 未満と算出されたこと、④ 国内外臨床試験において、有害事象とされた血小板数の減少 (国内 1303、1304 及び 1307 試験: 本剤群 3 例、海外 ALC 集団⁵: 本剤群 2 例、対照群 1 例 (好酸球性肺炎に付随して発現した国内症例 1 例を除き因果関係否定))、治験薬投与前後での血小板数の平均値の推移、及び最終評価時の値の投与前値に対する変化 (シフト分析)、並びに治験期間中に観察された血小板数の最大減少幅について検討した結果、投与群間で差は認められなかったことなどから、ヒトにおける血小板減少の可能性は非常に小さいと考えられる旨を説明している。

< 審査の概略 >

(1) 血小板数の減少について

機構は、本薬投与による血小板減少に係る検討結果に基づき、考えられる発現機序について説明するよう求めた。

申請者は、① rhuMAb2C4 を用いた 4 週間皮下投与毒性試験では血小板数に変化が認められず、本薬投与による血小板数の減少には本薬の相補性決定領域が関与している可能性が示唆されたこと、② 免疫性血小板減少性紫斑病においては、血小板と結合した抗血小板抗体の Fc 領域が細網内皮系の Fcγ 受容体と結合し、血小板が貪食されることが、血小板数減少の原因の一つとされており (三輪ら *血液病学第二版*, 1196-1250, 1995)、静注用免疫グロブリン製剤投与により、細網内皮系の Fcγ 受容体が免疫グロブリンの Fc 領域でブロックされることで、血小板数減少が抑制さ

⁵ アレルギー性喘息、 及び を対象とした比較試験の被験者を併合した集団であり、6130 名の被験者からなる。

れると考えられている（三輪ら 血液病学第二版, 1196-1250, 1995）こと、③ 本薬投与により発現した血小板数減少も、静注用免疫グロブリン製剤により回復していること、などを勘案すると、*in vitro* 試験において本薬と血小板の特異的な相互作用は示されていないものの、本薬の CDR が関与する血小板との結合が *in vivo* で起こり、その後細網内皮系の Fcγ 受容体と結合し貪食されることによって、循環血からの血小板消失が亢進するものと推察されると説明した。

機構は、海外市販後での血小板減少、出血に係る有害事象の最新の発現状況を説明し、添付文書において、血小板数の少ない患者への使用、本剤投与後の血小板数の測定等について、注意喚起を行う必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、ノバルティス本社（スイス）の安全性情報データベースにおいて、20■年■月までに集積された海外市販後の血小板減少の発現状況を検討した結果、該当する有害事象は 14 例（自発報告 6 例、文献 1 例、PMS 7 例）報告されており、このうち PMS からの 7 例についてはすべて因果関係が否定され、残る 7 例のうち「特発性血小板減少性紫斑病」と報告された 1 例では血小板が 0 まで低下していたが、他の 6 例では血小板数の推移や臨床経過等の詳細情報が得られていないことを説明した。同様に、血小板減少による一般的な出血症状である皮下出血、斑状出血等の「皮膚及び皮下組織障害」に関連する出血の発現状況を検討した結果、該当する有害事象は 24 件（自発報告 19 件、文献 1 件、PMS 4 件）報告されており、このうち PMS からの 4 件についてはすべて因果関係が否定され、残る 20 件のうち、出血事象発現時に血小板低下が報告された症例は「点状出血」2 件及び「挫傷発生の増加傾向」1 件の 3 件のみで（血小板減少 14 例のうちの 3 例と同一症例）、他の 17 件のうち 14 件については血小板減少に関する情報はなく、3 件については事象発現時の血小板数は正常であったと報告されていることを説明した。以上より申請者は、現時点において、本剤が血小板減少を誘発する可能性を明確に示す結果は得られておらず、添付文書（案）には、既にその他の副作用の項に「血小板数減少」を記載していることから、さらなる注意喚起を追記する必要はないと考える旨を説明した。

機構は、本邦での申請時点では血小板減少に関する海外市販後報告は 1 例であったのに対し、最新情報では増加傾向が見受けられることから、添付文書には、少なくとも非臨床において血小板減少が発現している旨の注意喚起は必要と考える。また、製造販売後調査において、本剤投与後の出血傾向に留意し、出血傾向が認められた場合には血小板数を測定するなどにより、本剤投与との血小板減少との関係をさらに検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価した海外 2 試験 (5.3.1.1-1、5.3.1.2-2) の成績が提出された。本剤の臨床開発においては複数の処方コードの製剤が使用され、国内臨床試験においては、処方コード G158BP、G158CF 及び GA158CF の凍結乾燥注射剤が使用された。

ヒト血清中オマリズマブ（本薬）濃度（遊離本薬及び本薬-IgE 複合体の両者を含む）は、オマリズマブ相補性決定領域（CDR）に対するモノクローナル抗体を用いた ELISA 法により測定された（定量下限：■ng/mL）。血清中総 IgE 濃度は、マイクロビーズ酵素免疫法により測定され（定量下限：■ng/mL）、血清中遊離 IgE 濃度（定量下限：■■■ng/mL）及び血清中抗オマリズマブ抗

体力価は、ELISA 法（定量下限：抗体力価 = ■■）を用いて測定された。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

なお、本剤を皮下又は静脈内投与した臨床試験において、抗オマリズマブ抗体は検出されなかった。

（1）バイオアベイラビリティ（5.3.1.1-1：（Q0723g 試験）<19■■年■■月～19■■年■■月>）

海外アレルギー性喘息患者（成人各 5 例、青年各 5 例及び小児各 13 例）を対象に、薬物動態及び薬理効果を検討するために、非盲検試験が実施された。本薬（凍結乾燥注射剤（薬液濃度 100 mg/mL））が皮下（0.014 mg/kg/[IU/mL]）又は静脈内（0.007 又は 0.014 mg/kg/[IU/mL]）に反復投与された。喘息患者において、静脈内投与に対する皮下投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は 0.66 と算出された。

（2）生物学的同等性（5.3.1.2-2：（2203 試験）<20■■年■■月～20■■年■■月>）

製造所変更による生物学的同等性を検討するために、投与前血清中 IgE 濃度が 30～300 IU/mL の範囲にある海外健康成人（83 例）を対象に、非盲検、並行群間比較試験が実施された。処方コード G158BP 及び G158CF（薬液濃度はいずれも 125 mg/mL）を単回皮下投与したとき、AUC 比及び C_{max} 比（G158CF/G158BP）の平均値の 90%信頼区間は、それぞれ 0.81～1.06 及び 0.83～1.09 であり、変更前後の製剤は生物学的に同等であると判断された。血清中遊離 IgE 濃度が最低値に到達するまでの時間は、平均で 3.15 日（G158BP）及び 3.24 日（G158CF）であり、減少の程度は両製剤とも平均 95%であった。

（ii）臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした単回皮下投与試験（5.3.3.1-1）、日本人気管支喘息患者を対象とした臨床試験（5.3.5.1-1）、日本人及び caucasian（外国人）健康成人を対象に薬物動態及び薬力学的効果を比較した臨床試験（5.3.3.3-1）における薬物動態の成績が提出された。また参考資料として、日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 2 試験（5.3.5.4-2、5.3.5.4-3）及び海外臨床試験 15 試験の成績が提出された。

海外において、本剤の用法・用量は、一般に実施される固定用量での用量－臨床効果の検討ではなく、本薬の作用機序や薬力学的特性に基づき設定されている。本邦においても、用量設定試験は実施されず、海外と同様の用法・用量が用いられており、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学的効果の比較に基づき、その妥当性が検討されている。

（1）健康成人を対象とした試験

① 国内単回皮下投与試験（5.3.3.1-1：CIGE0251101（1101 試験）<19■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性（各群 12 例）を対象として、薬物動態及び薬理効果を検討するために、プラセボ対照単盲検並行群間比較試験が実施された。本剤 75、150、300 及び 375 mg を単回皮下投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、AUC は用量の増加に伴って上昇し、t_{1/2} は投与量によらずほぼ一定の値を示した。

同時に測定した血清中遊離 IgE 濃度及び総 IgE 濃度は次表のとおりであり、遊離 IgE 濃度は血

清中本薬濃度の上昇に伴い低下し、投与後2～4日で最低濃度に到達した。用量の増加に伴い遊離IgE濃度が25 ng/mL以下（臨床効果を得るための目標血清中遊離IgE濃度、下記（4）参照）を示す期間は延長する傾向が認められ、血清中総IgE濃度は血清中本薬濃度の上昇に伴い上昇した。

表 本剤を日本健康成人に単回皮下投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg)	t _{max} (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC (day·μg/mL)	CL/F (mL/day/kg)	Vz/F (mL/kg)	t _{1/2} (day)
75	9 [4~14]	12.6 ± 1.3 [9.9, 14.9]	434 ± 129 [266, 768]	3.00 ± 0.65 [1.69, 3.81]	71.6 ± 7.3 [60.3, 85.3]	17.1 ± 3.7 [14.1, 26.6]
150	9 [4~14]	24.4 ± 2.7 [20.3, 28.7]	767 ± 80 [636, 932]	3.01 ± 0.35 [2.43, 3.66]	73.7 ± 7.8 [61.5, 87.4]	17.1 ± 2.2 [14.1, 22.1]
300	7 [4~10]	43.6 ± 9.6 [32.6, 64.8]	1633 ± 415 [1085, 2264]	3.19 ± 0.67 [2.05, 4.36]	82.9 ± 19.4 [58.2, 123.1]	18.4 ± 4.2 [11.5, 22.9]
375	4 [4~14]	60.0 ± 8.1 [39.9, 68.7]	2268 ± 667 [1361, 3427]	2.90 ± 0.82 [1.82, 4.67]	80.1 ± 13.0 [66.1, 107.1]	20.4 ± 6.2 [13.2, 24.1]

平均値 ± 標準偏差 [最小値, 最大値]、t_{max}は中央値 [範囲]。(n = 12)

表 本剤を日本健康成人に単回皮下投与したときの血清中遊離IgE及び総IgEのパラメータ

投与量 (mg)	投与前 総IgE濃度 (IU/mL)	例 数	遊離IgE		総IgE		
			最低血清中 濃度 (ng/mL)	最低濃度 到達時間 (day)	最高血清中 濃度 (ng/mL)	投与前値に 対する最高 濃度の比	最高濃度 到達時間 (day)
75	150 ≥	3	19.67 [16.1-22.9]	4 [2-4]	1657 ± 496 [1317-2226]	6.3 [4.7-6.3]	14 [10-42]
	151 ≤	9	39.14 [17.0-65.4]	4 [2-7]	3285 ± 1007 [1956-5167]	4.3 [2.0-6.3]	14 [1-28]
150	150 ≥	1	6.8 [-]	- [2]	1435 [-]	4.5 [-]	28 [-]
	151 ≤	11	19.93 [9.3-33.3]	2 [1-10]	4220 ± 1430 [2327-7191]	4 [2.8-5.6]	10 [7-56]
300	150 ≥	1	9.45 [-]	- [2]	1974 [-]	7.9 [-]	42 [-]
	151 ≤	11	14.64 [8.7-28.2]	2 [2-4]	3694 ± 916 [2609-4995]	4.7 [2.6-7.3]	28 [10-42]
375	150 ≥	4	4.75 [3.7-5.9]	3 [2-4]	2070 ± 634 [1565-2945]	7.5 [6.1-9.9]	42 [10-70]
	151 ≤	8	9.97 [5.7-16.9]	3 [2-4]	3739 ± 1189 [2475-5930]	4.8 [3.1-5.3]	14 [10-42]

平均値 ± 標準偏差又は平均値 [範囲]、t_{min}及びt_{max}は中央値。-は算出せず。

② 日本人及び外国人健康成人を対象とする薬物動態及び薬力学的効果の比較

(5.3.3.3-1 : CIGE025A2206 (2206 試験) <20■年■月~20■年■月>)

日本人と外国人の薬物動態及び血清中遊離IgEに対する効果を比較するために、投与前血清中IgE濃度及び体重がほぼ同様の日本人及び外国人健康成人男性（各19例）を対象とする非盲検非対照並行群間比較試験が実施された（体重；日本人：60.54 ± 5.44 [50.5 - 69.8] kg、外国人：61.63 ± 5.31 [53.3 - 69.5] kg、投与前血清中IgE；日本人：69.7 ± 23.3 [32 - 96] IU/mL、外国人：48.4 ± 12.5 [32 - 73] IU/mL。平均値 ± 標準偏差 [範囲]）。

本剤150 mgを単回皮下投与したとき、薬物動態パラメータ、血清中遊離IgE濃度及び血清中総IgE濃度は下表のとおりであった。

血清中本薬濃度は投与後2～10日でC_{max}に達し、最終消失相の半減期は21～25.5日と算出された。日本人におけるC_{max}は外国人と比べ17%高い値を示した。一方、AUCは両人種間でほぼ同様の値を示した。血清中遊離IgE濃度は、本剤投与後24～48時間に最低濃度に達し、その後、血清中本薬濃度の低下に伴って緩徐に投与前の濃度に近い値まで増加した。血清中総IgE濃度は緩やかに上昇し、投与後7日に最高濃度に達し、その後減少する傾向が認められた。

表 本剤を皮下単回投与したときの外国人と日本人の PK パラメータ

	t_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	AUC (day \cdot μ g/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_z/F (L)	CL/F (mL/day)
外国人	7 [3, 10]	14200 \pm 1920	673 \pm 86.3	25.5 \pm 3.99	8.22 \pm 1.12	226 \pm 28.1
日本人	7 [2, 14]	16700 \pm 2730	642 \pm 134	21.0 \pm 3.49	7.25 \pm 1.33	242 \pm 45.4

投与量：150 mg、平均値 \pm 標準偏差、 t_{max} は中央値[最小値, 最大値]、(n = 19)

表 本剤を単回皮下投与したときの血清中遊離 IgE 濃度及び総 IgE 濃度

	遊離 IgE			総 IgE		
	最低血清中 濃度 (ng/mL)	減少率 (%)	最低濃度 到達時間 (h)	最高血清中 濃度 (ng/mL)	増加率 (%)	最高濃度 到達時間 (day)
外国人	5.92 \pm 2.72	94.8 \pm 2.4	24 [12-168]	810.5 \pm 224.6	713.8 \pm 263.1	28 [10-56]
日本人	7.48 \pm 5.62	95.4 \pm 2.8	48 [24-72]	1107.2 \pm 348.0	585.8 \pm 183.7	28 [14-56]

投与量：150 mg、平均値 \pm 標準偏差、最低濃度到達時間及び最高濃度到達時間は中央値[範囲]、(n = 19)

(2) 日本人アレルギー性気管支喘息患者を対象とする薬物動態及び薬力学的効果の検討

(5.3.5.1-1 : CIGE025A1304 (1304 試験) <2003年2月~2005年5月>)

中等症から重症の日本人アレルギー性喘息患者を対象とするプラセボ対照無作為割付二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された。本剤 150、225、300 及び 375 mg を 2 週間隔又は 4 週間隔で反復皮下投与（投与量及び投与間隔は、患者毎の投与前血清中 IgE 濃度と体重をもとに投与量換算表に従って決定）したとき、投与開始後 16 週の血清中本薬トラフ濃度は、投与開始後 4 週の 1.5~1.8 倍であった。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 25 ng/mL 以下まで低下し、反復投与終了後の観察期（投与開始 24 週又は 26 週）には投与前値に近い値まで増加した。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投与前値に対し 89.8~99.0 %抑制されていた。また、投与開始後 16 週の血清中総 IgE 濃度は、投与前値に比べ 2.7~5.0 倍増加したが、投与終了後の観察期においては 16 週と比較して低下する傾向が認められた。

なお、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内臨床試験においても、ほぼ同様の結果が得られている（1303 試験（5.3.5.4-2）及び 1305 試験（5.3.5.4-4））。

(3) 母集団薬物動態-薬理効果解析 (5.3.3.5-4)

日本人健康成人を対象とする 1101 試験及び日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とする 1305 試験にて測定された血清中本薬濃度、血清中遊離 IgE 濃度及び総 IgE 濃度のデータを（202 例、3192 測定点）使用して、1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM (Version V Level 1.1, ADVAN6, FOCE) による母集団薬物動態-薬理効果解析が実施された。モデル構築の過程において、背景因子の影響が検討され（投与前血清中 IgE 濃度、体重、年齢及び性別：尤度比検定、 $p < 0.01$ ）、投与前血清中 IgE 濃度及び体重が本薬の薬物動態-薬理効果に対して影響を及ぼすことが確認された。

最終モデルにおける母集団薬物動態-薬理効果パラメータ（母集団平均値（個人間変動、%CV））は、吸収速度定数 (k_a) : 0.0200 h⁻¹ (39.9 %)、IgE の内因性生成速度 (PE/f) : 30.3 μ g/h (23.1 %)、血清中遊離本薬のクリアランス (CL_x/f) : 7.32 mL/h (20.3 %)、血清中遊離 IgE のクリアランス (CL_E/f) : 71.0 mL/h (25.3 %)、血清中複合体と遊離本薬のクリアランスの差 ($\Delta CL_C/f$) : 5.86 mL/h (34.9 %)、血清中遊離本薬の分布容積 (V_x/f) = 血清中遊離 IgE の分布容積 (V_E/f) : 5900 mL (13.0 %)、血清中本薬と IgE の複合体の分布容積 (V_C/f) : 3630 mL (25.0 %) であり、血清中の本薬、総 IgE、遊離 IgE の個人内変動 (%CV) は、それぞれ 16.7、21.1、21.8 %であった。

人種に関する検討として、海外で実施された 007 試験、008 試験、009 試験における患者背景をもとに最終モデルに基づくシミュレーションを行った結果、本剤群のすべての用法・用量において、血清中遊離 IgE 濃度、血清中総 IgE 濃度及び血清中本薬トラフ濃度の実測値は予測値とほぼ同様の分布を示した。また、病態に関する検討として、日本人アレルギー性気管支喘息患者を対象とする 1304 試験における患者背景をもとに同様な検討を行った場合にも、血清中遊離 IgE 濃度、血清中総 IgE 濃度及び血清中本薬トラフ濃度の予測値は実測値とほぼ一致していた。

(4) 海外における用法・用量及び投与量換算表を本邦で適用することの妥当性について

海外においては、臨床効果を得るための目標血清中遊離 IgE 濃度を探索し、当該目標濃度を達成するために必要な本剤の投与量を検討することにより、本剤の用法用量が設定された。すなわち、海外臨床試験（Q0694g 試験及び 006 試験）において本剤を 0.006 mg/kg/[IU/mL]を 2 週間隔で反復静脈内投与又は 300mg を 3 週間隔又は 4 週間隔で反復皮下投与したときに有効性が認められ、その時の定常状態の血清中遊離 IgE 濃度の中央値が 16~30ng/mL であったこと、また、他の海外第 II 相臨床試験においても、本剤の臨床の有効性が認められたときの血清中遊離 IgE 濃度は平均 28 ng/mL 未満であったことから、本剤の有効性を期待し得る目標血清中遊離 IgE 濃度として 25 ng/mL 以下が設定され、血清中遊離 IgE 濃度を平均 25 ng/mL 以下まで抑制するための本剤の臨床推奨用量として、0.008 mg/kg/[IU/mL]の 2 週間隔皮下投与、又は 0.016 mg/kg/[IU/mL]の 4 週間隔皮下投与が設定されている。また、個々の患者の投与量を算出するには、投与前血清中総 IgE 濃度と体重により計算する必要があり煩雑であるため、投与量換算表（下表）が作成され、臨床試験において使用された⁶。

表 本申請（申請時）及び米国市販後で使用されている投与量換算表

4 週間隔投与

投与前の血清中 総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)				
	30~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~150
≥30~100	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg
>100~200	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	
>200~300	300 mg	2 週間隔投与			

2 週間隔投与

投与前の血清中 総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)				
	30~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~150
≥30~100	4 週間隔投与				
>100~200					225 mg
>200~300	225 mg		225 mg	225 mg	300 mg
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	投与不可
>400~500	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg	
>500~600	300 mg	375 mg			
>600~700	375 mg				

申請者は、2206 試験において、本剤の薬物動態及び薬理効果は投与前血清中 IgE 濃度及び体重が同様の日本人及び外国人健康成人男性でほぼ一致しており、この 2 つの背景因子を除けば、本

⁶ 当該換算表は海外 008 試験及び 009 試験、国内 1304 試験等において使用された。海外 2306 試験等では、体重 60 kg 以下の患者及び 90 kg を超える患者の体重区分を細分化した換算表が使用され、現行の企業中核データシート（CCDS）にはこれをさらに改変した換算表が記載されている（p.53 参照）。

剤の薬物動態及び薬理効果に人種の違いは大きく影響しないことが示されたこと、作用機序に基づく母集団薬物動態-薬理効果解析モデルを用いた検討の結果、本薬、遊離 IgE 濃度及び本薬-IgE 複合体の体内動態は、投与前血清中 IgE 濃度及び体重に影響されるが、人種や病態の違いには大きく影響されないことが確認されたこと、実際に投与量換算表を用いて実施された国内臨床試験において、血清中遊離 IgE 濃度は 25ng/mL 以下に抑制されていたことなどから、海外と同様の投与量換算表に従い、日本人アレルギー性喘息患者の用法・用量を設定することは妥当と判断した旨を説明している。

なお、本剤投与後には血清中総 IgE 濃度が上昇するため、添付文書において、本剤投与中に測定された血清中 IgE 濃度に基づき、用法・用量の再設定を行わない旨を注意喚起することが予定されている。

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態の比較について

機構は、2206 試験において日本人と外国人で本薬の C_{max} に有意差が認められ、血清中本薬濃度が日本人において外国人よりも高く推移した原因を考察するよう求めた。

申請者は、2206 試験では、日本人と外国人の被験者背景（年齢、体重、身長、BMI）は類似しており、両人種間で認められた本薬の平均 C_{max} 値の違いは、これらの被験者背景に由来するものではないと考えられ、一方、外国人の投与前 IgE 濃度の平均値が 48.4 IU/mL であったのに対し、日本人では 69.7 IU/mL であり、投与前血清中 IgE 濃度と本薬の C_{max} 値との間に明確な相関関係は見出せなかったものの、投与前 IgE 濃度の最も高い日本人の 2 名が本薬の最も高い C_{max} 値を示しており、IgE 濃度の差異が C_{max} に影響を与えた可能性が考えられることを説明した。なお、本剤の作用は遊離 IgE 濃度の減少で確認することが重要であると考えられることから、血清中 IgE 濃度の減少率を比較したところ、両人種とも投与後およそ 2 日後までに約 95%と同様の値を示し、投与後 56 日までの血清中遊離 IgE 濃度-時間曲線は、日本人と外国人で同様であったことを併せて説明した。

機構は、2206 試験において観察された日本人と外国人の本薬の C_{max} の差の原因は明らかではないものの、本薬の有効性及び安全性への影響は少ないと判断し、申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の薬物動態と遊離 IgE への効果の関係について

機構は、本薬の t_{max} が 9 日であるのに対し、血清中遊離 IgE の最低濃度到達時間が 3~5 日と早くなる理由について考察を求めた。

申請者は、1101 試験において、本薬投与後 4~10 日で、血清中本薬濃度はほぼ C_{max} 付近に推移し、血清中遊離 IgE 濃度は最低値付近でほぼ一定に推移していたことから、本薬の薬物動態と遊離 IgE への効果には時間的に大きな乖離はないと考えられることを説明した上で、本薬投与後最高血清中濃度に到達するまでの血清中本薬濃度と血清中遊離 IgE 濃度との関係を症例ごとにプロットしたところ、本薬 75 mg 投与では若干ばらつきが認められるものの、本薬 150、300 及び 375 mg 投与では血清中本薬濃度が 10~30 $\mu\text{g/mL}$ に達したとき、多くの被験者で血清中 IgE 濃度は最低値を示し、それ以上の濃度では、血清中遊離 IgE 濃度は最低値付近でほぼ一定に推移していたこと、また、75 mg 以外の用量では、本薬投与後 1~4 日で、多くの被験者における血清中本薬濃度は 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上に達していたことから、血清中本薬濃度として約 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上に上昇したと

き、血清中遊離 IgE 濃度は最低濃度に到達し、それ以上に血清中本薬濃度が上昇しても血清中遊離 IgE 濃度は最低濃度をほぼ維持すると考えられ、結果として、血清中遊離 IgE 濃度の最低濃度到達時間と血清中本薬濃度の最高濃度到達時間に乖離が生じたと考えられると説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 抗オマリズマブ抗体の産生について

機構は、抗オマリズマブ抗体の発現は開発初期のエアロゾル製剤の吸入投与を受けた1例以外に認められていないが、臨床試験において抗オマリズマブ抗体の測定に用いられたELISA法において、血中に本薬が存在する状態で適切な測定が可能であったのか説明した上で、本剤で抗体出現率が低い理由について説明するよう求めた。

申請者は、臨床試験において抗オマリズマブ抗体の測定に用いられたELISA法については、本薬が血清中に \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ まで存在していても抗体を検出可能であることが確認されていること、また抗オマリズマブ抗体の測定には、本剤の最終投与から12週以降の血清試料を用いており、当該時点においてはほとんどの検体の血清中本薬濃度は \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ 以下と低濃度であったことから、抗体の測定方法に問題はなかったと考える旨を説明した。その上で申請者は、本薬はマウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体であるMaE11をヒト化しており、基本骨格はヒトIgG1由来の定常領域及びフレームワーク領域であり、マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体由来部分はCDRのわずか5.4%に相当するため、外来蛋白質として認識されにくく抗体出現が低いと考えられるが、一方ではトラスツマブのように本薬同様にCDRのみマウス蛋白由来領域を残したヒト化抗体においても抗トラスツマブ抗体が出現した(1/921例)との報告があることから、本剤がヒト化抗体の中でも抗体出現の低い製剤であるか否かについては現時点で結論づけることはできないと考えていることを説明した。

機構は、以上の回答を了承した。なお、実施された臨床試験では抗オマリズマブ抗体の出現は認められていないものの、製造販売後にはアナフィラキシー発現例については、抗体発現の有無も確認する必要があると考える。(アナフィラキシーについては、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>」の項参照)

(4) 薬物間相互作用について

機構は、他の喘息治療薬との併用による安全性及び有効性への影響について、臨床試験成績及び海外市販後のデータに基づいて説明するよう求めた。

申請者は、喘息患者を対象とする海外008試験、009試験、010試験及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とする海外006試験、007試験で測定された血清中本薬濃度(1397例、8176測定点)を用いて母集団薬物動態解析を行い、併用薬剤を共変量として本薬の薬物動態に及ぼす影響因子について検討した結果、喘息又はアレルギー治療薬20種類を含む36種の併用薬剤(ロラタジン、塩酸フェキソフェナジン、イブプロフェン等)が本薬の見かけのクリアランスに及ぼす影響はほとんど認められず、併用薬剤と本薬の間に薬物動態学的な薬物間相互作用はないと考えられたこと、また、臨床試験及び自発報告を含む安全性情報データベースにおいて薬物間相互作用に関連する有害事象の発現状況を検討した結果、ゾニサミド、酒石酸ゾルピデム、ワーファリンと本剤を併用したときの有害事象が報告されているものの、これらが薬物間相互作用に起因するものであるか詳細は現時点では不明であることを説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、本剤の安全性及び有効性に対する併用薬の影響については、製造販売後調査においてさらに確認する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人気管支喘息患者を対象とする 2 試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-1-1) の成績が提出され、安全性の評価資料として日本人健康成人を対象とする 1 試験 (5.3.3.1-1)、季節性アレルギー性鼻炎を対象とする 3 試験 (5.3.5.4-2、5.3.5.4-3、5.3.5.4-4)、参考資料として早期に中止された日本人気管支喘息患者を対象とする 1 試験 (5.3.5.4-1) の成績が提出された。また、有効性及び安全性の評価資料として海外のアレルギー性喘息患者を対象とする 5 試験 (5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-9、5.3.5.1-12)、参考資料として海外のアレルギー性喘息患者を対象とする比較対照試験 15 試験 (5.3.5.1-5 等) 及び非対照試験 11 試験の成績等が提出された。

(1) 日本人健康成人を対象とした臨床試験

1) 健康人における PK 及び初期忍容性試験 (5.3.3.1-1 : CIGE0251101<19■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 72 例<本剤群各 12 例、プラセボ群 24 例>) を対象として本剤単回投与時の忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照単盲検単回投与試験が実施された。(薬物動態については「(ii) 臨床薬理の概要」を参照)

用法・用量は、本剤 75 mg、150 mg、300 mg、375 mg 又はプラセボを単回皮下投与することとされた。

総投与症例数 72 例 (本剤群 48 例、プラセボ群 24 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含まない) は本剤群 37.5 % (18/48 例 60 件)、プラセボ群 45.8 % (11/24 例 40 件) に認められた。また、臨床検査値異常は、本剤群 81.3 % (39/48 例 86 件)、プラセボ群 79.2 % (19/24 例 44 件) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 75 mg 群で皮疹/そう痒感 1 例が認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、転帰は「軽快」であった。

因果関係が否定されない有害事象 (臨床検査値異常を含む) (副作用) は、本剤群 14.6 % (7/48 例)、プラセボ群 12.5 % (3/24 例) に認められ、主な事象は、本剤群では皮膚炎 NOS・そう痒症 NOS 各 3 例、プラセボ群では嘔気等各事象 1 例であった。

以上の結果から申請者は、本剤単回投与時の忍容性が確認されたと考えることを説明した。

(2) 日本人気管支喘息患者を対象とした臨床試験

1) 中等症から重症の気管支喘息に対する臨床試験 (5.3.5.4-1 : CIGE025A1301<20■■年■■月~20■■年■■月>) (参考資料)

本試験は、米国での検証試験である 008 試験とのブリッジング試験として計画され、吸入ステロイド薬 (プロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) 400 µg/日又は相当以上) 及び短時間作用型吸入 β₂ 刺激薬で治療を行っている気管支喘息患者 (目標症例数 300 例<各群 150 例>) を対象に、喘息増悪頻度を主要評価項目とするプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施され

たが、対象とした被験者の重症度に対して使用可能な併用薬が限定されており、治験実施計画が国内の実態にそぐわないものであったことから被験者の組み入れが進まず、早期に中止された。3例（本剤群1例、プラセボ群2例）に治験薬が投与されたが、安全性に特段の問題は認められなかった。

当該試験の結果を踏まえ、新たな検証試験である1304試験の立案に際しては、国内の医療実態に即した計画とすること、また、欧州での状況を考慮し、本邦でも最も高度な治療においても十分な治療効果が得られない患者を本剤の適用対象とすることが企図され、当時の成人の喘息予防・管理ガイドライン（JGL）1998改訂版及び治療実態等より本邦において最も高度な治療に相当すると考えられた「高用量の吸入ステロイド薬（BDP800 µg/日又は相当以上）及び喘息治療薬を1剤以上併用もしくは経口ステロイドを併用しても、喘息症状をコントロールできない患者」を治験対象とすることとされた。一方、より高度な治療を受けている当該患者においては、1301試験の患者層と比べ喘息増悪頻度が低下すると考えられ、喘息増悪頻度を主要評価項目とした場合には、プラセボとの差を検出するための解析対象として■■～■■例、スクリーニング対象として■■例を要すると推測され、国内での症例集積は極めて困難と考えられたことから、主要評価項目を喘息治療薬での薬効評価に汎用されている「朝のピークフロー（PEF）」に変更することとされた。

2) 中等症から重症の気管支喘息に対する臨床試験（1304試験）（5.3.5.1-1：CIGE025A1304<2003年2月～2005年5月>）

① 全集団での試験成績

既存治療ではコントロール不十分⁷な中等症持続型から重症持続型のアレルギー性の気管支喘息患者⁸（目標症例数280例<各群140例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、海外008試験等で使用された投与量換算表を使用して、本剤又はプラセボを4週間毎あるいは2週間毎に皮下投与することとされ、投与期間は16週間とされた。

総投与症例数315例（本剤群151例、プラセボ群164例）全例が安全性解析対象及び有効性のFull Analysis Set（FAS）解析対象であり、治験実施計画書逸脱例等19例（本剤群8例、プラセボ群11例）を除く296例（本剤群143例、プラセボ群153例）が有効性のPer Protocol Set（PPS）解析対象であった。

有効性の主要評価項目であるFASにおける朝のPEFのベースライン値、最終評価時値並びに主要評価変数であるベースラインに対する最終評価時の平均変化量（LSMean）は次表のとおりであり、本剤群とプラセボ群の平均変化量の群間差とその95%信頼区間は13.19 L/min [5.93, 20.46]と、群間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）。

⁷ BDP 800µg/日以上吸入ステロイド薬及びその他の喘息管理用治療薬1剤以上の併用においてもコントロールが不十分な患者とされた

⁸ 「成人の喘息予防・管理ガイドライン（JGL1998改訂版）」で中等症持続型（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

表 1304 試験における朝の PEF

	本剤群 (N=151)	プラセボ群 (N=164)
ベースライン値 ¹ (平均値±標準偏差)	323.0±101.17	328.0±105.05
最終評価時値 ² (平均値±標準偏差)	338.7±101.90	330.3±106.55
平均変化量 ³ [95%信頼区間]	15.45 [10.21, 20.69]	2.25 [-2.80, 7.31]

L/min

1 初回投与開始日の朝の PEF 測定値も含む試験薬投与開始以前 14 日間の平均値

2 試験薬投与期を終了した被験者は最終観察日以前 14 日間の平均値、試験薬投与期間中に試験を中止した被験者は最後の測定値記載日以前 14 日間の平均値

3 投与群、投与間隔、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより求めた LSMean

副次的評価項目であるベースラインに対する最終評価時の夜の PEF の平均変化量 (LSMean) は、本剤群 12.80 L/min、プラセボ群 4.97 L/min、群間差とその 95 % 信頼区間は 7.83 L/min [0.49, 15.16] であり、群間に有意差が認められた ($p=0.037$ 、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量とした ANCOVA)。ベースラインに対する投与 16 週又は中止時の FEV_{1.0}、%FEV_{1.0} の平均変化量 (LSMean) は、本剤群で有意に大きかった (FEV_{1.0}: 39mL vs -24mL $<p=0.032>$ 、%FEV_{1.0}: 1.54% vs -1.23% $<p=0.011>$ 、いずれも投与群、投与間隔、性別及びベースライン値を共変量とした ANCOVA)。また、ベースラインに対する投与 16 週又は中止時の 1 週間あたりのレスキュー薬 (短時間作用型吸入 β_2 刺激薬) の使用回数、症状点数、日常生活点数、夜間睡眠点数及び喘息点数においては、群間に有意差は認められなかった。

探索的評価項目については、喘息増悪⁹により試験を中止した被験者数は本剤群で 6/151 例 (4.0%)、プラセボ群で 18/164 例 (11.0%) であり、喘息増悪を経験するリスクは本剤群で有意に低く (オッズ比とその 95 % 信頼区間: 0.32 [0.12, 0.83]、 $p=0.019$ 、投与群、投与間隔及び同意取得前 1 年間の喘息増悪による入院歴又は喘息治療を目的とした緊急外来受診の有無を共変量としたロジスティック回帰分析)、喘息増悪までの時間を考慮した解析においても本剤群で喘息増悪を経験するリスクが有意に低かった (ハザード比とその 95 % 信頼区間: 0.32 [0.13, 0.82]、 $p=0.018$ 、投与群、投与間隔及び同意取得前 1 年間の喘息増悪による入院歴又は喘息治療を目的とした緊急外来受診の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデル)。試験薬投与期間中に喘息悪化週¹⁰が 1 回以上あった被験者数は、本剤群 35/151 例 (23.2%)、プラセボ群 55/164 例 (33.5%) であった。試験薬投与期間中の総喘息悪化週数の頻度分布を投与群間で比較したところ、本剤群で有意に少なかった ($p=0.015$ 、投与間隔で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は本剤群 90.1% (136/151 例)、プラセボ群 86.6% (142/164 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 6 例 6 件 (腸炎・肺炎 NOS・糖尿病 NOS・縦隔の良性新生物 NOS・前立腺炎・喘息 NOS 各 1 件)、プラセボ群 11 例 14 件 (喘息 NOS 4 件、細菌性肺炎 NOS 及び肺炎 NOS 2 件、肺結核及び気管支結核 2 件、胃腸炎 NOS・胃癌 NOS・疼痛 NOS・萎縮性胃炎・胸膜炎・転換性障害各 1 件) に認められ、本剤群の肺炎 NOS は因果関係が否定されなかったが、転帰はすべて回復であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 4 例 (血小板数減少・皮膚炎 NOS・肝機能障害 NOS・蕁麻疹 NOS 各 1 例)、プラセボ群 4 例 (肝機能異常 NOS 2 例、発疹 NOS/胸部不快感・蕁麻疹 NOS 各 1 例) に認められた。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 48.3% (73/151 例)、プラセボ群 38.4% (63/164 例) に認められ、主な事象は次表のとおりであった。

⁹ ステロイド治療の追加又は喘息治療薬の変更と定義された。

¹⁰ 大発作、中発作もしくは小発作のいずれかを経験した週と定義された。

表 1304 試験の全体集団における主な副作用

事象名	本剤群 n=151	プラセボ群 n=164
注射部位紅斑	34 (22.5)	15 (9.1)
注射部位そう痒感	17 (11.3)	9 (5.5)
注射部位腫脹	11 (7.3)	9 (5.5)
注射部位熱感	10 (6.6)	8 (4.9)
注射部位疼痛	9 (6.0)	10 (6.1)
注射部位硬結	8 (5.3)	4 (2.4)
注射部位出血	7 (4.6)	10 (6.1)
免疫検査 NOS 異常	11 (7.3)	12 (7.3)

以上の結果から申請者は、標準的な喘息治療でコントロール不十分な中等症から重症の喘息患者に本剤を追加したときの有効性及び安全性が示されたと考える旨を説明した。

② ターゲット集団（申請効能・効果に合致する部分集団）における成績

1304 試験の開始当時は、「高用量の吸入ステロイド薬（BDP800 $\mu\text{g}/\text{日}$ 又は相当以上）及び喘息治療薬を1剤以上併用もしくは経口ステロイドを併用している患者」が最も高度な治療を受けている患者に相当するものと考えられたが、その後の本邦での長時間作用型吸入 β_2 刺激薬等の新規喘息治療薬の普及、JGL の改訂等による薬物治療方針の変遷等を踏まえると、本剤の適用対象をさらに絞り込む必要があると考えられたことから、申請に際し、本剤の適用対象が再検討された。その結果、「JGL2003 においてステップ4に相当する治療を受けているにも関わらず、ステップ3及びステップ4に該当する喘息症状が残存する患者集団」が本剤の適用対象として適切な集団であると考えられたことから、これを満たす基準として、1304 試験の選択基準をもとに「高用量の吸入ステロイド薬（BDP800 $\mu\text{g}/\text{日}$ 又は相当以上）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（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、 $\%FEV_{1.0}$ が予測値の80%未満のいずれかを満たす）患者」を規定し、合致する部分集団（ターゲット集団<本剤群 70/151 例、プラセボ群 91/164 例>）における有効性及び安全性が追加検討された。

有効性の主要評価項目である投与前に対する最終評価時の朝の PEF の平均変化量は、本剤群 13.92 L/min、プラセボ群 3.15 L/min、群間差とその 95%信頼区間は 10.77 L/min [1.49, 20.04] と、本剤群はプラセボ群に比して有意に高く（ $p=0.023$ 、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。

ターゲット集団における有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は本剤群 92.9%（65/70 例）、プラセボ群 91.2%（83/91 例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象のうちターゲット集団において認められたのは、本剤群 5 例 5 件（腸炎・肺炎 NOS・縦隔の良性新生物 NOS・前立腺炎・喘息 NOS 各 1 件）、プラセボ群 7 例 9 件（喘息 NOS 2 件、肺結核及び気管支結核 2 件、細菌性肺炎 NOS・胃腸炎 NOS・胃癌 NOS・疼痛 NOS・萎縮性胃炎各 1 件）であった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 51.4%（36/70 例）、プラセボ群 45.1%（41/91 例）に認められ、主な事象は次表のとおりであった。

表 1304 試験のターゲット集団における主な副作用

事象名	本剤群 N=70	プラセボ群 N=91
注射部位紅斑	18 (25.7)	6 (6.6)
注射部位そう痒感	7 (10.0)	6 (6.6)
注射部位疼痛	5 (7.1)	5 (5.5)
注射部位熱感	5 (7.1)	5 (5.5)
注射部位出血	1 (1.4)	7 (7.7)
注射部位腫脹	3 (4.3)	5 (5.5)
免疫検査 NOS 異常	5 (7.1)	7 (7.7)

以上より申請者は、ターゲット集団における臨床効果は全体集団と同様であり、有害事象の発現頻度や傾向も全体集団と大きく異なることが示されたと考える旨を説明した。

2) 中等症から重症の気管支喘息に対する長期投与試験 (1307 試験) (5.3.5.2-1-1 : CIGE025A1307 <2003 年 11 月～2006 年 3 月>)

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ない¹¹中等症持続型から重症持続型の成人気管支喘息患者¹² (目標症例数 100 例以上) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1304 試験と同様とされ 48 週間の投与期間が設定された。

総投与症例数 133 例全例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であった。このうち 124 名が 48 週間の投与を完了し、9 例が治験を中止した。中止症例の内訳は、死亡 1 例 (喘息 NOS)、有害事象 2 例 (鉄欠乏性貧血/裂孔ヘルニア・蕁麻疹 NOS 各 1 例)、同意撤回 1 例、その他 5 例 (治験責任医師死亡による治験継続不可 2 例等) であった。

有効性の評価項目である FAS における朝の PEF は、前観察期において 343.3 ± 114.2 L/min (平均値±標準偏差、以下同様)、投与 47～48 週において 360.6 ± 111.6 L/min であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 98.5 % (131/133 例) に認められた。死亡例は 1 例 (喘息 NOS) 認められたが本剤との因果関係は否定された。これ以外の重篤な有害事象は 5 例 8 件 (喘息 NOS・喘息 NOS/結腸ポリープ・鉄欠乏性貧血/裂孔ヘルニア・胸痛・骨転移/胃炎 NOS 各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定され、転帰は骨転移以外はすべて「回復もしくは軽快」であった。

副作用 (臨床検査値異常を含む) は、45.9 % (61/133 例) に認められ、主な事象 (発現率 5 % 以上) は注射部位紅斑 14.3 % (19/133 例)、注射部位腫脹 9.8 % (13/133 例)、注射部位そう痒感 6.8 % (9/133 例)、注射部位疼痛 6.0 % (8/133 例) であった。

以上より申請者は、投与期間の延長に伴う有害事象の発現率の上昇傾向は認められず、また、本剤投与による呼吸機能等の改善傾向が投与 48 週まで維持されたことから、投与 48 週までの忍容性及び有効性が示されたと考える旨を説明した。

(3) 日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験

1) 季節性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ対照比較試験 (5.3.5.4-2 : CIGE0251303 <2001 年 10 月～2002 年 11 月>)

¹¹ BDP 400µg/日以上吸入ステロイド薬を使用してもコントロールが不十分な患者

¹² JGL1998 改訂版で中等症持続型 (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

スギ花粉に誘発される中等症から重症の季節性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数 100 例<各群 50 例>）を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、投与量換算表により患者毎に設定され、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 98 例（本剤群 48 例、プラセボ群 50 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 64.6 %（31/48 例）、プラセボ群 68.0 %（34/50 例）、副作用は、本剤群 39.6 %（19/48 例）、プラセボ群 20.0 %（10/50 例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤群で潰瘍性大腸炎 1 例が認められ、因果関係は否定されなかった。主な副作用は、注射部位紅斑（本剤群 14.6 %<7/48 例>、プラセボ群 4.0 %<2/50 例>）、注射部位浮腫（本剤群 16.7 %<8/48 例>、プラセボ群 2.0 %<1/50 例>）等であった。

2) 季節性アレルギー性鼻炎に対するオープン試験（再投与試験）（5.3.5.4-3 : CIGE0251306 <2002 年 11 月～2003 年 6 月>）

1303 試験において本剤を投与された患者（目標症例数 47 例）を対象に、翌年のスギ花粉飛散期に本剤を再投与する非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1303 試験と同様に投与量換算表により設定され、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 34 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 47.1 %（16/34 例）、副作用は 14.7 %（5/34 例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。主な副作用は、注射部位紅斑 8.8 %（3/34 例）、注射部位疼痛 5.9 %（2/34 例）、注射部位腫脹 5.9 %（2/34 例）等であった。

3) 季節性アレルギー性鼻炎に対するトシル酸スプラタストを対照とした比較試験（5.3.5.4-4 : CIGE0251305 <2002 年 11 月～2003 年 8 月>）

スギ花粉に誘発される季節性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数 300 例<各群 150 例>）を対象に、トシル酸スプラタスト（IPD）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本剤の用法・用量は投与量換算表により設定され、IPD は 1 回 100 mg を 1 日 3 回毎食後経口投与とされ、ダブルダミー法により 12 週間投与された。

総投与症例数 307 例（本剤群 154 例、IPD 群 153 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 66.2 %（102/154 例）、IPD 群 61.4 %（94/153 例）、副作用は、本剤群 29.2 %（45/154 例）、IPD 群 26.1 %（40/153 例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。主な副作用は、注射部位紅斑（本剤群 7.8 %<12/154 例>、IPD 群 3.9 %<6/153 例>）、注射部位出血（本剤群 8.4 %<13/154 例>、IPD 群 4.6 %<7/153 例>）、注射部位そう痒感（本剤群 5.2 %<8/154 例>、IPD 群 0.0 %<0/153 例>）、注射部位腫脹（本剤群 8.4 %<13/154 例>、IPD 群 1.3 %<2/153 例>）等であった。

（4）外国人気管支喘息患者を対象とした臨床試験

1) 第Ⅱ相試験

① 中等症から重症患者を対象とした試験（5.3.5.1-4 : Q0694g<19■■年■■月～19■■年■■月>）

経口ステロイド薬（プレドニゾロン 20 mg/日又は 40 mg/2 日以下又はメチルプレドニゾロン 16 mg/日以下）又は吸入ステロイド薬（トリアムシノロン 600 µg/日以上）を長期的に使用している中等症から重症の青年及び成人アレルギー喘息患者（目標症例数 504 例 <プラセボ低用量群及び

プラセボ高用量群各 84 例、本剤低用量群及び本剤高用量群各 168 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、投与初日及び 4 日目に本剤 0.003 mg/kg/[IU/mL]、0.007 mg/kg/[IU/mL]又はプラセボを静脈内投与後、7～133 日に本剤 0.006 mg/kg/[IU/mL]、0.014 mg/kg/[IU/mL] 又はプラセボを 2 週間毎に静脈内投与することとされ、投与期間 20 週間とされた。

総投与症例数 317 例（プラセボ群 105 例、本剤低用量群 106 例、本剤高用量群 106 例）全例が安全性解析対象であり、無作為割付後 4 週間以上試験を継続した 306 例（プラセボ群 100 例、本剤低用量群 103 例、本剤高用量群 103 例）が有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である日中及び夜間の全般症状点数¹³のベースラインからの変化量 (LSMean±標準誤差) は、投与 12 週目においてプラセボ群-0.8±0.12、本剤低用量群-1.3±0.12、本剤高用量群-1.3±0.12 であり、本剤高用量群及び低用量群ともにプラセボ群に対して有意に低下した（それぞれ p=0.008 及び p=0.005、ANOVA）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）はプラセボ群 92.4 % (97/105 例)、本剤低用量群 98.1 % (104/106 例)、本剤高用量群 100 % (106/106 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 6 例（喘息 3 例等）、本剤低用量群 2 例（喘息 2 例等）、本剤高用量群 5 例（喘息 4 例等）において認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象はプラセボ群 5 例（浮動性めまい、喘息増悪、脳腫瘍等）、本剤低用量群 3 例（喘息増悪、発作、傾眠）、本剤高用量群 3 例（蕁麻疹、アナフィラキシー様反応、頭痛）に認められた。

副作用はプラセボ群 39.0 % (41/105 例)、本剤低用量群 38.7 % (41/106 例)、本剤高用量群 35.8 % (38/106 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 Q694g 試験における主な副作用

事象名	プラセボ群 n=105	本剤低用量群 n=106	本剤高用量群 n=106
頭痛	12 (11.4)	8 (7.5)	11 (10.4)
注射部位反応	4 (3.8)	8 (7.5)	6 (5.7)
浮動性めまい	6 (5.7)	4 (3.8)	4 (3.8)
そう痒症	0 (0.0)	6 (5.7)	5 (4.7)
蕁麻疹	3 (2.9)	4 (3.8)	7 (6.6)

2) 第Ⅲ相試験

① 米国における中等症から重症のアレルギー性喘息患者を対象とした試験（008 試験） （5.3.5.1-9：008C 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>、008E 試験<～19■■年■■月>）

吸入ステロイド（BDP 420～840 μg/日相当量）を連日使用し、短時間作用型吸入 β₂ 刺激薬の必要時又は定期的使用においてもコントロールが不十分な中等症から重症持続型の青年及び成人アレルギー性喘息患者（目標症例数 550 例<各群 225 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、投与量換算表を用いて患者毎に設定され、投与期間は 28 週間とされた。28 週間のうち前期 16 週間は吸入ステロイド（BDP）を固定用量で投与し（ステロイド固定期）、後期 12 週間のうち 8 週間で BDP を減量し、残る 4 週間は維持用量で投与された（ステロイド減量期）。

¹³ 17 歳以上の患者では朝の 3 症状と夜の 13 症状、16 歳以下の患者では朝の 3 症状と夜の 14 症状について 1～7 の数値範囲でスコア化し、平均値を算出した。

なお本試験後引き続き安全性を検討するため5ヶ月間の二重盲検継続投与試験（008E試験）が実施された。

総投与症例数 525 例（本剤 2 週間隔群 106 例、プラセボ 2 週間隔群 101 例、本剤 4 週間隔群 162 例、プラセボ 4 週間隔群 156 例）全例が安全性及び有効性解析対象（ITT：Intention-to-treat）であった。

有効性の主要評価項目である ITT 集団における被験者あたりの喘息増悪¹⁴回数は、ステロイド固定期では本剤群 0.28 ± 0.95 (0 [0, 7]) 回（平均値±標準偏差（中央値 [最小値, 最大値]）、以下同様）、プラセボ群 0.54 ± 1.38 (0 [0, 8]) 回、ステロイド減量期では本剤群 0.39 ± 0.92 (0 [0, 5]) 回、プラセボ群 0.66 ± 1.19 (0 [0, 6]) 回であり、各期とも群間に有意差が認められた（ステロイド固定期： $p=0.006$ 、ステロイド減量期： $p=0.003$ 、投与間隔で調整した一般化 CMH 検定）。

008C 試験において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 89.2%（239/268 例）、プラセボ群 89.1%（229/257 例）に認められた。死亡例はプラセボ群 1 例（心停止）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象（重篤な喘息増悪を除く）は、本剤群 7 例、プラセボ群 7 例に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤群 2 例、プラセボ群 3 例に認められ、プラセボ群の 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。また、注射部位反応は、本剤群 36.6%（98/268 例）、プラセボ群 35.4%（91/257 例）に認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 4.5%（12/268 例）、プラセボ群 5.1%（13/257 例）に認められ、主な事象は本剤群の頭痛 3 例等、プラセボ群の注射後現象・咽頭炎各 2 例等であった。

② 欧州・米国を中心とした中等症から重症のアレルギー性喘息患者を対象とした試験（009 試験） （5.3.5.1-12：009C 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>、009E 試験<～20■■年■■月>）

吸入ステロイド（BDP 500～1200 μg /日相当量）を連日使用し、短時間作用型吸入 β_2 刺激薬の必要時又は定期的使用においてもコントロールが不十分な中等症から重症持続型の青年及び成人アレルギー性喘息患者（目標症例数 550 例<各群 225 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は 008 試験と同様とされ、投与期間は 28 週間とされた。28 週間のうち前期 16 週間は吸入ステロイド（BDP）を固定用量で投与し（ステロイド固定期）、後期 12 週間のうち 8 週間で BDP を減量し、残る 4 週間は維持用量で投与された（ステロイド減量期）。なお本試験後引き続き安全性を検討するため5ヶ月間の二重盲検継続投与試験（009E 試験）が実施された。

総投与症例数 546 例（本剤 2 週間隔群 127 例、プラセボ 2 週間隔群 122 例、本剤 4 週間隔群 147 例、プラセボ 4 週間隔群 150 例）全例が安全性及び有効性解析対象（ITT）であった。

有効性の主要評価項目である ITT 集団における被験者あたりの喘息増悪¹⁵回数は、ステロイド固定期では本剤群 0.28 ± 1.07 (0 [0, 8]) 回（平均値±標準偏差（中央値 [最小値, 最大値]）、以下同様）、プラセボ群 0.66 ± 1.43 (0 [0, 8]) 回、ステロイド減量期では本剤群 0.36 ± 1.01 (0 [0, 5]) 回、プラセボ群 0.75 ± 1.42 (0 [0, 6]) 回であり、各期とも群間に有意差が認められた（いずれも $p<0.001$ 、投与間隔で調整した一般化 CMH 検定）。

¹⁴ 経ロステロイド又はステロイド注射剤の投与並びに吸入ステロイド用量の治験薬投与時からの 2 倍以上の増量と定義された。

¹⁵ 経ロステロイド又はステロイド注射剤の投与並びに吸入ステロイド用量の治験薬投与時からの 2 倍以上の増量と定義された。

009C 試験において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 80.7 % (221/274 例)、プラセボ群 78.3 % (213/272 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な喘息増悪を除く重篤な有害事象は本剤群 9 例、プラセボ群 3 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤群 0 例、プラセボ群 5 例に認められた。また、注射部位反応は、本剤群 49.3 % (135/274 例)、プラセボ群 44.9 % (122/272 例) に認められた。

副作用は本剤群 6.2 % (17/274 例) プラセボ群 3.7 % (10/272 例) に認められ、主な事象は、本剤群の疲労・頭痛・錯感覚各 3 例、モニリア症・発疹各 2 例等、プラセボ群の頭痛 3 例等であった。

③ 欧州における重症のアレルギー性喘息患者を対象とした試験（2306 試験）（5.3.5.1-5：2306 試験<2001 年 12 月～2004 年 1 月>）（参考資料）

Global Initiative for Asthma (GINA) 2002 ガイドラインの step4 療法に従って高用量吸入ステロイドと長時間作用型吸入 β_2 刺激薬を併用しても、過去 1 年間に 2 回以上の喘息増悪もしくは入院あるいは救急外来受診を必要とした重度の喘息増悪を 1 回以上経験した重症の青年及び成人アレルギー性喘息患者（目標症例数 400 例<各群 200 例>）を対象に、本剤の有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、投与量換算表を用いて患者毎に設定され、投与期間は 28 週間とされた。

総投与症例数 482 例（本剤群 245 例、プラセボ群 237 例）全例が安全性解析対象であり、2 回目の治験実施計画書改訂後¹⁶に組み入れられた 419 例（本剤群 209 例、プラセボ群 210 例）が有効性解析対象（primary ITT）であった。

有効性の主要評価項目である primary ITT 集団における治験薬投与期間あたりの喘息増悪率¹⁷は、ベースラインでの喘息増悪率で補正した場合¹⁸には、本剤群 0.68、プラセボ群 0.91、群間比（本剤群/プラセボ群）とその 95 %信頼区間は 0.738 [0.552, 0.988] であり、群間に有意差が認められたが（ $p=0.042$ 、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）、補正しない解析では有意差は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群 72.2 % (177/245 例)、プラセボ群 75.5 % (179/237 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 29 例 47 件（喘息 NOS24 件、上気道の炎症・胆嚢炎各 2 件等）、プラセボ群 37 例 51 件（喘息 NOS32 件、肺炎・呼吸困難各 2 件等）に認められたが、本剤群及びプラセボ群の喘息 NOS 各 1 件、本剤群の喘息 NOS/そう痒症/点状出血/丘疹 1 件以外は因果関係が否定された。投与中止に至った有害事象は本剤群 5 例（喘息増悪 3 例等）、プラセボ群 3 例（喘息増悪 1 例等）に認められた。

副作用（臨床検査値異常を除く）は、本剤群 11.8 % (29/245 例)、プラセボ群 9.3 % (22/237 例) に認められ、主な事象は、本剤群では悪心・注射部位紅斑・頭痛・そう痒症各 3 例、注射部位疼痛・注射部位そう痒感・注射部位反応・注射部位発疹・丘疹・蕁麻疹各 2 例等であり、プラセボ群では頭痛 7 例、そう痒症 4 例、筋肉痙攣・発汗過多各 2 例等であった。

¹⁶ GINA2002 の改訂に伴い選択基準における吸入ステロイドの用量が BDP 800 μ g/日相当量又はプロピオン酸フルチカゾン 400 μ g/日相当量から BDP 1000 μ g/日相当量に変更された。

¹⁷ 喘息増悪は、レスキュー薬としての経口ステロイド又はステロイド注射薬の投与と定義された。

¹⁸ 無作為割付前 14 ヶ月間に喘息増悪の既往がある被験者がプラセボ群に比較して本剤群で多かったことから、ベースラインでの増悪（投与開始前 14 ヶ月間に発現した増悪）で補正が行われた。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけ等について

1) 本剤の適用対象患者について

機構は、本剤の適用対象を既存治療で効果不十分な患者に限定することは妥当であり、また近年における喘息治療の変遷を踏まえれば、本剤の適用対象となる患者集団を 1304 試験の対象集団からさらに限定することについてはやむを得ないものと理解するが、1304 試験における「ターゲット集団」の定義の妥当性について、JGL の基準等との整合性を踏まえ、さらに詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、「ターゲット集団」、すなわち既存治療で効果不十分な患者の定義については、申請当時に公表されていた JGL2003 を参照して、「JGL2003 において最も高度な治療であるステップ 4 の治療を受けているにもかかわらず、ステップ 3 (中等症持続型相当) 又はステップ 4 (重症持続型相当) に該当する喘息症状が残存する患者」とすることが妥当と考えたことを説明した。また、定義のうち「ステップ 4 の治療」については、JGL に従い、① 吸入ステロイド薬を BDP 換算 800 µg/日以上併用していること、② その他の長期管理薬を 2 剤以上併用、あるいは経口ステロイドを連用していること、のいずれもを満たすこととし、「ステップ 3 以上の喘息症状が残存する」については、JGL における重症度のステップは、症状の特徴と呼吸機能の規定 (下表参照) のうち、「いずれか 1 つが認められればそのステップを考慮する」とされていることを踏まえ、1304 試験の症状及び呼吸機能に係る選択基準 5 項目 (喘息症状により夜間眠れない<1 日以上/週>、喘息症状により日常生活が制限される、レスキュー薬 (短時間作用型吸入 β₂ 刺激薬) が必要な症状がある (1 日以上/週)、PEF の日内変動が 20 %以上ある (1 日以上/週)、前観察期の FEV_{1.0} あるいは PEF 平均値が予測正常値に対して 40 %~80 %である) のうち、ステップ 3 の基準と一致する、① 毎日の喘息症状が存在すること、② 週 1 回の夜間症状があること、③ %FEV_{1.0} が予測値の 80%未満であることの 3 つを、ターゲット集団を構成する条件として選択し、いずれか 1 つを満たすことを判定基準としたことを説明し、ターゲット集団の臨床所見の定義は JGL2003 の項目をすべて満たすものではないが、本剤による治療の必要性は臨床所見のみでなく治療レベルも含めて総合的に判断されるため、既存治療で効果不十分な患者の特定に際しては JGL による判定と比べ大きな差異は生じないと考える旨を説明した。

表 JGL2003 による重症度分類と段階的薬物投与プラン (ステップ 3 及びステップ 4)

重症度	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
症状の特徴	<ul style="list-style-type: none"> ● 症状が毎日ある ● 短時間作用型吸入β₂刺激薬頓用がほとんど毎日必要 ● 日常生活や睡眠が妨げられる：週1回以上 ● 夜間症状が週1回以上 	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療下でもしばしば増悪 ● 症状が毎日 ● 日常生活に制限 ● しばしば夜間症状
PEF	予測値の60~80%	予測値の60%未満
FEV _{1.0}	予測値の60~80% 変動30%以上、あるいはPEF自己最良値の60~80%	変動30%以上、あるいはPEF自己最良値の60%未満
長期管理薬	<ul style="list-style-type: none"> ● 吸入ステロイド薬 (中用量^{a)}) 連用 ● 下記のいずれか、あるいは複数吸入ステロイド薬と併用する ● テオフィリン徐放製剤 ● 長時間作用型β₂刺激薬 (吸入/貼付/経口) ● ロイコトリエン拮抗薬 ○ Th2 サイトカイン阻害薬併用考慮 	<ul style="list-style-type: none"> ● 吸入ステロイド薬 (高用量^{a)}) 連用 ● 下記の複数吸入ステロイド薬と併用する ● テオフィリン徐放製剤 ● 長時間作用型β₂刺激薬 (吸入/貼付/経口) ○ Th2 サイトカイン阻害薬併用考慮 ● 上記でコントロール不良の場合 ● 経口ステロイド薬を追加
発作時	短時間作用型吸入β ₂ 刺激薬	短時間作用型吸入β ₂ 刺激薬

a) 中用量：BDP換算で400~800 µg、高用量：BDP換算で800~1600 µg

さらに申請者は、現時点では JGL2006 が公表されているが、JGL2003 と比べ、「現在の治療を考慮した喘息重症度の分類」が明記されたこと、経ロステロイド薬の扱いが異なること（上表中「上記でコントロール不良の場合、経ロステロイド薬を追加」が、JGL2006 では「上記のすべてでも」に変更）以外に大きな相違はなく、JGL2006 に照らしても「ターゲット集団」の定義は妥当であると考えられる旨を説明した。

機構は、「ターゲット集団」の定義については喘息治療の現状に照らし妥当なものと考えられ、また 1304 試験の全体集団とターゲット集団での成績に大きな乖離は認められていないことから、1304 試験成績に基づき、新たに設定された適用対象における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

また、本剤の投与に際してはリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要と考えるため、本剤の適用対象を効能・効果及び使用上の注意において明確に規定する必要がある、さらに当該適用対象が適確に診断・選択され、適正使用が遵守されるよう、本剤の使用は重症喘息の治療に精通している医師等に限定することが適切と考える。

2) 経ロステロイド薬との使い分けについて

機構は、JGL において、経ロステロイド薬は他の治療でコントロール不良の場合に使用することが推奨されており、本剤の想定される位置付けと同様であることを踏まえ、本剤と経ロステロイド薬との使い分けについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、経ロステロイド薬は、全身性副作用等の発現が懸念されるため長期管理薬としての使用は限られており、むしろ発作治療薬として考えられるべき薬剤であることから、本剤との位置付けは異なっており、経ロステロイド薬の投与の有無に関わらず、本剤の使用は可能と考えていると説明した。

機構は、経ロステロイド薬は発作治療薬として使用されることが主ではあるものの、重症喘息において経ロステロイド薬による長期管理が必要となる患者も存在することから、今後、関連学会等の協力のもとに、本剤の安全性、有効性等に係る情報を十分に集積した上で、両剤の適切な投与対象、使い分け等が検討されることが望ましいと考える。

(2) 有効性について

機構は、海外の検証試験においては主要評価項目として「喘息増悪頻度」が設定された経緯を踏まえて、国内 1304 試験の主要評価項目を「朝の PEF」と設定したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、米国においては、米国医薬品食品庁（FDA）との協議の結果、本剤は生物学的製剤であるため、有効性評価には、臨床的に重要な意義を持つ指標を用いるべきであり、喘息死のリスクが高い重症喘息患者において最大の懸念事項である喘息増悪（本剤の臨床試験においては、ステロイドの緊急追加全身投与を要する喘息の悪化等として定義されている）が主要評価指標として最も適当であるとの結論に至ったこと、欧州においては、欧州医薬品委員会（CPMP）によるガイドライン“Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma”（2002）における「喘息治療薬の主要評価項目の選択にあたっては、喘息の重症度が考慮されるべきであり、中等症から重症持続型喘息患者には、症状に基づく評価方法が特に重要であ

り、喘息増悪頻度及び喘息コントロール評価といった方法がそれに該当する」との記載に従い、2306 試験の主要評価項目として喘息増悪頻度が選択された旨を説明した。一方、国内 1304 試験においても喘息増悪頻度を主要評価項目とすることを検討したものの、必要症例数が ■■■～■■■ 例程度になると見積もられ、本邦単独での実施は極めて困難であると考えられたことから断念し、「厚生省委託事業 抗アレルギー薬開発ガイドライン 原案作成調査研究班 平成 10 年度報告書」等を参照して、喘息治療薬の評価として客観的で標準的な指標であり、喘息患者の日常の状態管理の方法として汎用されている PEF を主要評価項目として設定したが、PEF 評価に加えて、レスキュー薬の使用回数、症状スコア等を副次評価項目に設定し、さらに探索的ではあるものの、喘息増悪に関する評価項目も設定しており、これらを併せて評価することで、全般的な喘息コントロールに対する効果は評価可能であることから、当該試験の有効性評価方法は妥当であったと考える旨を説明した。

機構は、1304 試験における朝の PEF の変化量の群間差（全体集団：13.19 L/min、ターゲット集団：10.77 L/min）は数値的には僅かであったことを踏まえ、本剤について臨床的に意味のある有効性が示されたと判断し得るのか、申請者の見解を詳細に説明するよう求めた。

申請者は、PEF の改善については、「著明改善（40L/min 以上の改善）」、「中等度改善（20L/min 以上の改善）」、「軽度改善（10L/min 以上の改善）」、「不変（10L/min 未満の変化）」、「悪化（10L/min 以上の悪化）」とのカテゴリーが評価指標として用いられていること（宮本ら、*臨床医薬*, 17:519-558, 2001）、また、宮本らは、従来の臨床試験で用いられてきた全般改善度評価と PEF 値の関連について検討しており、検討した患者の重症度は明らかにされていないものの、上記カテゴリーは全般改善度の変化と良く一致し、PEF 値の 10L/min 以上の改善は全般改善度における「軽度改善」以上の評価に相当する旨を報告していること（宮本ら、*アレルギー*; 48: 576-588, 1999）を説明した。その上で申請者は、本剤投与により認められた呼吸機能の改善は、抗原曝露による刺激から生じるアレルギー性の炎症サイクルを沈静化することにより、病態の全般的な改善の結果として現れたものであると考えられ、直接的な気管支拡張作用を有さない本剤において、PEF 値の大きな改善は惹起し難いと考えること、さらに 1304 試験の対象患者は、高用量吸入ステロイドに加え、長時間作用型吸入 β_2 刺激薬、テオフィリン徐放性製剤、ロイコトリエン拮抗薬のうち 1 剤以上が既に併用されており、PEF 値の改善の余地が少ない状態であったと考えられることなどを考慮すると、当該患者層において宮本らの報告で全般改善度の「軽度改善」以上に相当する 10L/min 以上の PEF 値の改善が認められたことは、十分に意義のある変化と解釈し得ると考える旨を説明した。

機構は、1304 試験において、症状スコア（症状点数、日常生活点数、夜間睡眠点数）及びレスキュー薬使用回数に有意な改善が認められなかった理由について、説明を求めた。

申請者は、1304 試験の症例数は朝の PEF を基準に設定されており、症状スコア及びレスキュー薬使用回数について有意差を検出できる試験デザインではなかったこと、また、喘息管理が不十分な患者を特定するための 5 項目（喘息症状により夜間眠れない<1 日以上/週>、喘息症状により日常生活が制限される、レスキュー薬（短時間作用型吸入 β_2 刺激薬）が必要な症状がある（1 日以上/週）、PEF の日内変動が 20 %以上ある（1 日以上/週）、前観察期の FEV_{1,0}あるいは PEF 平均値が予測正常値に対して 40 %~80 %である）のうち、いずれかに該当することを選択基準といたため、ベースラインにおいてレスキュー薬の使用がない被験者、症状点数、日常生活点数又は夜間睡眠点数が 0 点であった被験者が存在し、これらの被験者の影響で各評価項目のベースラ

イン値が相対的に低くなったことにより、有意な改善が認められなかったと考えられ、実際にベースラインにおいてレスキュー薬の使用、症状、日常生活、夜間睡眠の各点数のある患者を抽出して解析を行った場合には、下表のように、いずれの項目についても FAS 集団に比べて群間差が大きくなることを説明した。また、ターゲット集団について同様の解析を行った場合にも同様の傾向が示されたことを併せて説明した。

表 1304 試験における最終評価時（16 週時）のレスキュー薬使用回数、症状点数、日常生活点数、夜間睡眠点数

		全体集団 (FAS)		ベースラインで点数ありの集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
1 週間あたりのレスキュー薬の使用回数	例数	151	164	90	106
	ベースライン値	8.0±14.3	7.4±13.7	13.4±16.4	11.5±15.6
	平均変化量 ^{a)} [95 %CI]	-1.43 [-2.67, -0.19]	-0.38 [-1.57, 0.82]	-2.61 [-4.64, -0.58]	-0.95 [-2.83, 0.93]
	投与群間差 [95 %CI] p 値	-1.05 [-2.77, 0.67] 0.229		-1.66 [-4.41, 1.10] 0.238	
症状点数	例数	151	164	117	142
	ベースライン値	7.9±8.9	9.7±11.5	10.2±8.9	11.2±11.6
	平均変化量 ^{a)} [95 %CI]	-2.14 [-3.50, -0.79]	-0.41 [-1.72, 0.90]	-2.89 [-4.58, -1.20]	-0.64 [-2.18, 0.90]
	投与群間差 [95 %CI] p 値	-1.73 [-3.62, 0.15] 0.072		-2.25 [-4.53, 0.04] 0.054	
日常生活点数	例数	151	164	73	94
	ベースライン値	20.0±29.0	20.4±27.4	41.3±29.4	35.5±27.7
	平均変化量 ^{a)} [95 %CI]	-2.82 [-5.97, 0.33]	-1.92 [-4.97, 1.12]	-9.44 [-15.16, -3.72]	-6.52 [-11.60, -1.43]
	投与群間差 [95 %CI] p 値	-0.90 [-5.27, 3.47] 0.687		-2.93 [-10.59, 4.74] 0.452	
夜間睡眠点数	例数	151	164	77	100
	ベースライン値	10.2±14.5	10.4±13.0	20.1±14.6	17.1±12.7
	平均変化量 ^{a)} [95 %CI]	-2.13 [-3.77, -0.49]	-1.39 [-2.98, 0.19]	-5.59 [-8.43, -2.75]	-3.75 [-6.26, -1.23]
	投与群間差 [95 %CI] p 値	-0.74 [-3.01, 1.54] 0.524		-1.85 [-5.64, 1.95] 0.338	

a) 投与群、投与間隔、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより求めた LSMean

さらに機構は、国内 1304 試験と比較的類似した条件で実施された海外 2306 試験について、ターゲット集団の定義に一致する患者を抽出し、当該集団と 1304 試験のターゲット集団における朝の PEF の変化量を比較検討するよう求めた。

申請者は、海外 2306 試験のターゲット集団（ただし、2306 試験では選択基準に過去の喘息増悪回数が規定されている等の影響により、1304 試験に比べやや重症度が高い患者集団であると考えられる）について、1304 試験と同様の集計方法、すなわち投与前から投与後 16 週時（16 週以前に喘息増悪が認められた場合には喘息増悪時）までの集計結果に基づき朝の PEF の変化量を算出したところ、次表のとおり、1304 試験のターゲット集団と同様の結果が得られたことを説明した。また、2306 試験のターゲット集団における年間喘息増悪率（投与前値による調整あり）は、本剤群 1.542、プラセボ群 2.084、群間比とその 95 %信頼区間は 0.740 [0.523, 1.046] であり、群間に有意差は認められない（ $p=0.088$ 、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）ものの、2306 試験の全体集団と同様の結果となったことを併せて説明した。

表 2306 試験のターゲット集団における朝の PEF の変化量

対象集団	本剤群 推定値*	プラセボ群 推定値*	群間差(L/min) * [95%信頼区間]	p-値
1304 試験 (本剤群 n=70、プラセボ群 n=91)	13.92	3.15	10.77 [1.49, 20.04]	0.0232
2306 試験 (1304 試験と同様に集計) (本剤群 n=100、プラセボ群 n=98)	19.89	5.77	14.12 [1.75, 26.48]	0.025

* : 1304 試験は、投与群、投与間隔、ベースラインPEF 値を共変量としたANCOVA モデル、2306 試験は投与群、投与間隔、ベースラインPEF 値、性別、実施国および喘息治療薬を共変量としたANCOVA モデル

機構は、本剤の適用対象は重症の喘息患者であることを踏まえると、有効性評価項目としては、海外試験で採用された「喘息増悪頻度」が最適であると考え、本邦では試験の実施可能性から「喘息増悪頻度」の設定が困難と判断されたことは理解でき、これに代わる指標として「朝の PEF」を用いたことを否定するものではない。また、1304 試験のターゲット集団における朝の PEF 変化量のプラセボとの群間差は 10L/min 程度と数値的には僅かであったが、症状等の改善傾向を伴うことが示唆されていること、喘息コントロールが困難な重症患者では気道のリモデリングによる影響等により呼吸機能の改善の余地は小さいと考えられることも考慮すべきであること、また喘息増悪の抑制が示された海外 2306 試験においても PEF 値の変化量について同程度の結果が得られていることなどを勘案すると、本剤の喘息コントロールへの寄与について、一定の評価はできるものとする。

一方、喘息増悪への影響については、1304 試験においても探索的な検討が行われ、本剤による抑制効果が示唆されたと申請者は説明しているが、試験開始前の喘息増悪経験に関する情報が得られていない等、評価に足るデータが示されているとは言えないと考える。本剤は新たな作用機序を有する生物学的製剤であり、長期投与時の安全性等については十分に明らかにされていないことなどを考慮すると、本剤の臨床的意義がより明確にできるよう、本邦においても製造販売後調査の中で喘息増悪抑制（喘息死のリスク軽減）への寄与についてさらに検討すべきであると考える。

(3) 用法・用量について

1) 投与量設定方法の妥当性について

機構は、血清中総 IgE 濃度に対する特異的 IgE 濃度の比率の違いによる本剤の有効性への影響等を踏まえて、本剤の投与量設定に際し、特異的 IgE 濃度ではなく、投与前の血清中総 IgE 濃度を基準とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、海外 2306 試験の被験者から治療開始前に採取し、凍結保存していた血液試料（被験者 410 例中再測定が可能であった 337 例が評価対象）を用いて、個々の患者における 8 種類（ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ネコ、イヌ、チャバネゴキブリ、トウヨウゴキブリ、*Aspergillus fumigatus* 及び *Alternaria alternate*）の抗原特異的 IgE 濃度を定量し、総 IgE 濃度と各特異的 IgE 濃度の合計との関係を事後的に検討した結果、総 IgE 濃度が高くなるにつれて特異的 IgE 濃度合計も高くなる傾向が認められ、一方、総 IgE 濃度と総 IgE 濃度に対する特異的 IgE 濃度合計の比率との間には明確な関連は認められなかったことなどを説明した。次に申請者は、海外臨床試験においては投与前総 IgE 濃度が低い患者で有効性が低い傾向が示唆されたことから、総 IgE 濃度が低い患者では総 IgE 濃度に対する特異的 IgE 濃度の比率が有効性に影響を及ぼしている可能性があるとして想定し、2306 試験で総 IgE 濃度が低値（100 IU/mL 以下）であった患者群について、特異

的 IgE 濃度の四分位カテゴリー（最高位、中高位、中低位及び最低位、各群 30 例）別の喘息増悪率を比較した結果、喘息増悪抑制効果は中低位群で最も大きく、最高位群で最も小さくなったが、例数が少なく、明確な傾向を示すには至らなかったこと、またその他の評価項目について特異的 IgE 濃度の四分位カテゴリー別に有効性を比較した場合にも一定の傾向はみられなかったことなどから、特異的 IgE 濃度に着目した投与量設定の必要性は示唆されていないと考える旨を説明した。さらに申請者は、喘息患者は複数の吸入抗原に対して陽性を示すことが多く、通常すべての原因抗原を特定することは困難であること、また未知の IgE を介する抗原が存在する可能性もあることなどを考慮すると、総 IgE 濃度を基準とする投与量設定方法は合理的で適切な方法であると考える旨を説明した。

機構は、本剤の臨床推奨用量は海外臨床試験における臨床効果と血清中遊離 IgE 濃度との関係に基づき、血清中遊離 IgE 濃度を 25 ng/mL 以下に抑制し得る用量として設定されているが、国内試験における主要評価項目である朝の PEF と血清中遊離 IgE 濃度との関係を示した上で、本邦において海外と同様の用法・用量を設定する妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、国内 1304 試験における最終評価時（投与 16 週後）の血清中遊離 IgE 濃度を層別し、血清中遊離 IgE 濃度と朝の PEF の変化量との関係を検討した結果、下表のように、血清中遊離 IgE 濃度が 25 ng/mL 以下の群では 150 ng/mL を超える群と比較して統計的に有意な PEF の改善が認められており、本邦においても海外と同様の用法・用量を用いることに問題はないと考える旨を説明した。

表 1304 試験における血清中遊離 IgE 濃度と朝の PEF

グループ	遊離IgE濃度 (ng/mL)	n	本剤群 の例数	投与前値からの 変化量 ^{a)} (L/min)	グループ4に 対する差	p-value ^{b)}
1	≤25	134	133	16.26	12.45	0.0019
2	25<-50	12	8	2.48	-1.33	0.8911
3	50<-150	19	1	-0.37	-4.18	0.6024
4	150<	128	-	3.81	-	-

a) 最小二乗平均、b) ANCOVA

また機構は、投与量換算表を用いた場合には、至適用量（0.016 mg/kg/[IU/mL]/4 週、0.008 mg/kg/[IU/mL]/2 週）とかなり乖離する投与量となる患者層が存在することを踏まえ、安全性の観点から当該投与量換算表の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、臨床試験で使用した投与量換算表では、体重 30 kg、IgE 濃度 30 IU/mL の患者の投与量は換算表中最大の 0.167 mg/kg/[IU/mL]/4 週となり、至適用量に対し最大で約 10 倍のずれが生じるものの、国内 1304 試験成績について、至適用量の 2 倍以上の投与量であった患者と 2 倍未満の投与量であった患者で層別し、本剤群でみられた有害事象発現率（全有害事象発現率；それぞれ 90.5%<38/42 例>及び 89.9%<98/109 例>）等を比較したところ、投与量の違いにより大きな差異はみられなかったことから、当該換算表の使用に特段の問題はないと考えることを説明した。

なお申請者は、現行の企業中核データシート（CCDS）には、臨床試験で用いられた換算表を一部変更し、体重 60kg 以下の患者及び 90kg を超える患者の体重区分を細分化した換算表が記載されており（下表）、当該換算表では投与量と至適用量との乖離を従来の換算表よりも小さくすることが可能であることから、本邦においても製造販売後には CCDS の換算表（ただし、本邦での適応は成人であるため、体重 30kg 以下のセルを削除したもの）を用いることに変更すること、また

これに伴い、用法・用量（案）を下記のように変更することを併せて説明した。

【用法・用量】 通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回 75～375 mg を2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき設定する。（下線部変更）

表 本剤の現行の CCDS に記載されている投与量換算表

血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	>20~25	>25~30	>30~40	>40~50	>50~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~125	>125~150
≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	2 週間隔投与					
>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg					
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg							
>400~500	225 mg	300 mg								
>500~600	300 mg	300 mg								
>600~700	300 mg									

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									225 mg	300 mg
>200~300						225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg
>300~400				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	投与不可	
>400~500			225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg		
>500~600		225 mg	300 mg	300 mg	375 mg					
>600~700		225 mg	225 mg	300 mg	375 mg					

機構は、投与前の血清中総 IgE 濃度を基準とした本剤の投与量設定については現時点では大きな問題は認められないと考えるが、本剤の有効性は理論的には特異的 IgE 濃度の減少に基づき得られるものと考えられることから、特異的 IgE 濃度と本剤の有効性との関係について今後さらに詳細な検討を行い、投与量設定方法の妥当性についてさらに確認する必要があると考える。

なお、換算表の変更については特段の問題はないと考えるが、換算表を用いても本剤の投与量の確認は煩雑であることから、投与過誤を確実に防止できるよう、換算表の使用方法（見方）を周知するとともに、投与量の設定根拠等も含め、医療現場に対し十分な情報提供を行う必要があると考える。

2) レスポンダーの判定方法等について

機構は、臨床現場において本剤の治療効果を判定する方法及びその適切な判定時期について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外 2306 試験について、日中の症状、夜間の症状、夜間覚醒、呼吸機能、QOL 評

価、医師による総合的評価（Global Evaluation of Treatment Effectiveness, GETE）¹⁹の各有効性評価指標に基づくレスポンドーをそれぞれ判定し、レスポンドーの割合、及びレスポンドー群とノンレスポンドー群の喘息増悪率を指標間で比較することにより、喘息増悪抑制効果と相関性の高い指標を検討したところ、GETEを用いてレスポンドー（「極めて良好」及び「良好」をレスポンドーと定義）を判定した場合には、レスポンドーの割合は60.5%と高く、またレスポンドー群及びノンレスポンドー群の喘息増悪率はそれぞれ0.6及び2.6、重度の喘息増悪率はそれぞれ0.2および1.4と、いずれもレスポンドー群において頻度が低いことが示され、他の指標と比べてGETEは喘息増悪抑制効果との相関性の高い指標であることが示唆されたこと、さらに各指標間でレスポンドーと判定された患者の重複を検討した結果、GETEでレスポンドーと判定された患者は、個々の指標でレスポンドーと判定された患者の大部分に相当し、特に患者による自己評価であるQOLと高い一致（79.6%）を認めたことなどを踏まえると、GETE（もしくはこれに相当するような総合的な指標）は本剤に対するレスポンドーを特定するための有用な指標であると考えられることを説明した。なお申請者は、本邦での臨床試験ではGETEによる評価は行っていないが、製造販売後調査等において、呼吸機能などの個々の指標での評価とともに総合評価としてのGETEによる評価の情報を収集し、本邦においてGETEが実用に足る方法であるかを検討する予定である旨を併せて説明した。

また申請者は、本剤によるアレルギー反応の抑制を最大にするためには、肥満細胞、好塩基球、樹状細胞等のFcεRI数を最小限とすることが必要となるが、これには数週間から数ヶ月を要すると考えられること、国内外の臨床試験成績からも、本剤の有効性は投与開始後12～16週で最大となり、それ以降は効果が維持されることが示されていることなどを勘案すると、本剤の治療効果の判定は、少なくとも投与開始後12～16週時点に行うことが妥当と考えるとして説明した。

機構は、本剤投与後に喘息コントロールに改善が認められた症例において、本剤を減量することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外臨床試験において、本剤投与後に喘息コントロールが改善した際の本剤の減量については検討されていないが、海外Q0673g試験において、本剤の投与終了後1年以内に血清中遊離IgE濃度は治療前のレベルまで徐々に戻ることが示されていること、また海外2306試験において、本剤投与終了後の血中本薬濃度の減少に伴い、喘息症状、呼吸機能、レスキュー薬使用状況等の悪化が認められていることを踏まえると、本剤投与後に喘息コントロールに改善が認められた症例においても、本剤を減量することは適切でなく、投与開始時に決定した用法・用量を継続する必要があると考えていることを説明した。

機構は、GETE等の総合指標を用いた本剤の治療効果の判定方法については、臨床現場において参照し得るものであり、本剤の投与が漫然と継続されることのないよう情報提供されるべきと考えるが、当該方法は海外臨床試験成績に基づき喘息増悪の抑制効果を判別し得る方法として検討されたものであるため、今後、本邦における喘息増悪の抑制効果も勘案した上で、その有用性についてさらなる検討がなされることが望ましいと考える。また、改善が認められた症例における用法・用量の維持の必要性については、今後、本剤を中止・休薬された症例等での情報を集積した上で、本剤の減量・休薬/中止が有効性及び安全性に及ぼす影響についてさらに検討し、医療

¹⁹ 喘息管理状況の評価指標として、ノバルティス ファーマ社が設定した指標であり、患者の問診、患者日誌（使用している場合）、呼吸機能検査値、喘息増悪経験や予定外受診経験などの情報に基づき、患者の治療前の喘息重症度、喘息コントロール状況及び症状を勘案して、「極めて良好」、「良好」、「まあまあ良好」、「不変」、「悪化」の5点法で評価する。

現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 安全性について

1) アナフィラキシーについて

機構は、米国及び欧州において 2007 年に添付文書のアナフィラキシーに係る注意喚起が強化された経緯、また海外市販後における最新のアナフィラキシーの発現状況を踏まえ、本邦における添付文書(案)において当該事象に係る十分な注意喚起がなされているか説明するよう求めた。

申請者は、2006 年 12 月時点で、第Ⅲ相までの国内外臨床試験におけるアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応(アナフィラキシー)の発現率は、本剤群で 0.13% (7/5367 例) 及びプラセボ群で 0.03% (1/3087 例) であったが、2003 年 6 月～2006 年 12 月までの海外市販後の自発報告データベースに基づき、Sampson の定義 (Sampson HA et al., *J Allergy Clin Immunol* 115: 584-91, 2005, Sampson HA et al., *J Allergy Clin Immunol* 117: 391-7, 2006) を用いてアナフィラキシーの発現状況を検討した場合には、124 例がアナフィラキシー発現例と特定され、その推定発現率は約 0.2 % (推定処方患者数 57300 例に基づき算出) と、臨床試験での発現率に比べやや高かったこと、当該 124 例の分析の結果、女性での発現が多いこと、何らかのアレルギーを合併している患者が多いこと、投与開始後早期の発現が多いこと等の一般的に知られているアナフィラキシーの発現傾向に加え、投与後 2 時間以降の発現例の割合が 30%以上と少なくなく、徴候及び症状が 1 時間以上も持続して進行したケースが認められるなど、本剤によるアナフィラキシーの特徴として遅発型反応が発現する傾向が示唆されたことから、2007 年 6 月に米国では、本剤投与後に遅発型のアナフィラキシーが発現したケースがある旨、本剤投与後には適当な期間患者を厳重に観察する旨などが、Box Warning 等に追記されたことを説明した。また、同様の情報に基づき、2007 年 5 月に、欧州の添付文書にも遅発型のアナフィラキシーに関する情報が追記され、注意喚起が強化されたことを説明した。その上で申請者は、2007 年 1 月～2007 年 12 月までの最新の情報では、市販後自発報告(推定使用患者数; 2007 年 1～6 月: 20000 人・年、同 7～12 月: 18500 人・年) 及び臨床試験(市販後臨床試験を含む)(2007 年 1～6 月: 9000 例、同 7～12 月: 7200 例) より報告されたアナフィラキシー(Sampson の定義に基づく特定はなされていない)は 70 例(市販後自発報告: 61 例、市販後臨床試験 9 例)、市販後自発報告に基づく推定発現率は 0.16 %であり、遅発型反応が認められる(発現時期が明らかな 51 例中、投与後 2 時間以降の発現例は 16 例)ことも含め、発現傾向に大きな変化はみられていないことを説明し、国内臨床試験ではアナフィラキシーの発現は認められていないものの、以上の状況を踏まえ、本邦の添付文書においても、海外と同様に、遅発型反応を含むアナフィラキシーが発現する可能性がある旨、アナフィラキシーの症状について患者に十分説明する旨等を重要な基本的注意及び重大な副作用の項に記載し、十分な注意喚起を行うと回答した。

機構は、本剤によるアナフィラキシーの発現機序について、説明を求めた。

申請者は、詳細は不明であるものの、本剤では分子中のマウス由来残基を 5%以下にすることにより免疫反応が惹起される可能性を最小限に抑えることが期待されているが、患者によってはアミノ酸配列が異物と認識され、免疫感作及び抗オマリズマブ反応を誘発する可能性があり、この場合には、通常は IgG 反応が惹起されるが、アトピー性疾患の患者では IgE 反応が起こることがあり、特に重度のアレルギー性喘息患者においては一般的にアナフィラキシーの発現率が高いと報告されている (González-Pérez A et al., *European Respiratory Journal* 30: Supplement 30, 2007)

ことを説明した。一方、初回投与後に即時型アレルギー反応を発現した症例については、本剤に交叉反応性を有する体内に先在していた IgE 抗体、もしくは本剤に使用されているポリソルベート 20 等の安定剤に対する IgE 抗体が関与している可能性、またアナフィラキシー様反応が発現する可能性も考えられることなどを説明した。なお申請者は、2 例のみの検討ではあるものの、アナフィラキシー発現例において、抗オマリズマブ抗体は検出されていないことを併せて説明した。

機構は、現時点において添付文書におけるアナフィラキシーに係る注意喚起（案）は妥当なものとするが、製造販売後調査等において、本邦における発現状況、アナフィラキシー発現例での抗体産生の有無、リスクファクター等について詳細に検討し、得られた情報を医療現場及び患者に対して速やかに提供することが重要と考える。また、より適確な安全対策に資するようその発現機序についてもさらなる検討が必要と考える。

2) 悪性新生物について

機構は、米国及び欧州の添付文書の記載において、本剤による悪性新生物に対する評価に相違がみられる理由について説明するとともに、最新の悪性腫瘍の発現状況に基づき、本剤投与による発現リスクについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、FDA による審査においては、2002 年 9 月までに完了した臨床試験成績に基づき本剤の悪性腫瘍に係る評価が行われ、本剤群（0.5 % <20/4127 例>）と対照群（0.2 % <5/2236 例>）の発現率に不均衡が認められたことから、「本剤に長期間曝露した場合の影響及び悪性腫瘍のリスクが高い患者に使用した場合の影響は不明である」旨が添付文書に記載され、さらに中等症から重症のアレルギー性喘息患者を対象に長期使用による悪性腫瘍の発現リスクを調査することを主目的とした 5 年間の前向きコホート研究（Q2948 試験<EXCELS>）の実施が要求されたことを説明した。一方、欧州での申請時点における臨床試験での悪性腫瘍の発現率は、本剤群で 0.5 % (25/5015 例)、対照群で 0.18 % (5/2854 例) と、米国申請時と大きく異なるものではなかったが、新たな情報として米国の疫学データ（Surveillance epidemiology and end result program、SEER）に基づく標準化発生比（SEER からの予測数に対する発現数の比）が検討され、米国の申請時には本剤群の標準化発生比は 1.7（95 %信頼区間 0.9-2.8）であったのに対し、欧州申請時点には 0.99（95% 信頼区間 0.6-1.6）に減少しており、一般的な悪性腫瘍の発現率と大きな相違はないことが示唆されていたことなどから、欧州での審査においては「観察された癌の種類は多岐にわたっていたこと、曝露期間が比較的短かったこと、及び各症例の臨床的特徴から投与との因果関係はないものと思われる」との申請者の評価が受け入れられ、欧州の添付文書にはその旨が反映されたと考えられることを説明した。その上で申請者は、① 本邦での申請時点における臨床試験での悪性腫瘍の発現率は、本剤群で 0.59 % (31/5234 例)、対照群で 0.23 % (7/3087 例)、本剤群の標準化発生比は 0.98（95 %信頼区間 0.57~1.57）と欧州申請時と同様であったこと、② EXCELS²⁰の 3 年目の中間報告（データカットオフ：2007 年 11 月 30 日）における発現率は本剤群 2.0 % (102/5043 例)、非本剤群 1.9 % (54/2893 例) であり、両群間に有意差は認められていないこと、③ 最新の PSUR によれば、2007 年 12 月末までに報告された悪性腫瘍の累積発現数は 286 例（市販後自発報告 120

²⁰ 当初、悪性腫瘍の既往歴又は前癌状態を有する患者及び癌と診断される可能性があるとして評価された患者は除外されていたが、FDA の要望により、2005 年 9 月 23 日にプロトコルが改訂され、当該規定が削除されている。

例、市販後臨床試験 129 例、臨床試験 36 例、文献報告 1 例) であり、悪性腫瘍の種類に一定の傾向は認められていないこと、④ さらに非臨床試験において、本薬投与による免疫系への影響は認められておらず、IgE が腫瘍の発現、増殖、転移に関与するとの報告もないことなどから、現時点において、本剤が悪性腫瘍の発現リスクを増加させるとの証拠は示唆されていないと考える旨を説明した。

機構は、現時点における申請者の見解に異論はないが、本邦においても製造販売後調査等において悪性腫瘍の発現状況を検討し、国内外の大規模な調査結果に基づきその発現リスクをさらに明確にする必要があると考える。

3) 寄生虫感染リスクについて

機構は、寄生虫感染リスクの高い患者を対象に実施された海外 2303 試験において、本剤群で再感染率が高い結果が示されていることを踏まえ、国内添付文書においても寄生虫感染リスクについて注意喚起する必要はないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、海外 2303 試験は、本剤の標的である IgE が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、本剤の寄生虫感染リスクを検討するため、寄生虫に感染している又は以前に寄生虫に感染した経験がある等の寄生虫感染リスクの高いアレルギー性喘息又はアレルギー性鼻炎患者を対象に、治験薬投与前に寄生虫を駆除した後の腸内寄生虫感染発生率を主要評価項目として実施された試験であり、その結果、本剤群における発生率 (50.0% <34/68 例>) はプラセボ群 (40.6% <28/69 例>) に比べてわずかに高かったが、臨床経過、重症度、感染治療の反応性等には両群間で差はみられず、本剤投与により感染リスクが過剰に高まることは示唆されなかったことを説明した。その上で申請者は、本邦は全体的に衛生状態のレベルが高く、恒常的な寄生虫感染リスクは低いと思われるが、特に風土病として寄生虫感染のある地域においては本剤による感染リスクの上昇の可能性を完全には否定できないことから、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、「風土病に寄生虫感染のある地域に旅行する際には、寄生虫感染に注意する」旨を追記し、注意喚起すると回答した。

機構は、上記の回答を了承するが、製造販売後調査等において本剤の寄生虫感染リスクについて引き続き検討する必要があると考える。

4) 自己免疫疾患について

機構は、海外臨床試験の本剤投与群で認められた全身性エリテマトーデス (SLE) 2 例について、本剤との因果関係が否定された根拠を説明するとともに、本剤の免疫複合体が自己免疫性疾患を惹起する可能性について、説明するよう求めた。

申請者は、1 例については SLE であると疑われたが、精査により多発性関節炎であると診断され、多発性関節炎についても因果関係は否定されたこと、他の 1 例については、本剤 3 回投与後に SLE が報告され本剤の投与が中止されたが、リウマチ専門医師により、試験開始前に既に SLE に罹患していた可能性が高いと評価されたことを説明した。また申請者は、本剤投与により形成される本薬と IgE の免疫複合体の分子量は小さい (主に約 500 kDa、最大約 1000 kDa) ため、補体活性化のトリガーや免疫複合体が惹起する疾患の病因にはなり得ないと考えられる旨を説明した。

機構は、現時点では、本剤と自己免疫疾患との関連は明確ではないものの、海外市販後には関

節リウマチ、サルコイドーシス等の自己免疫疾患に該当する有害事象が報告されていること、抗体製剤としての特性を考慮すると、本剤も他の抗体製剤と同様に免疫異常疾患を生じる可能性があることは否定できないと考えられ、膠原病等の免疫異常疾患は徐々に進行していく疾患であることから、製造販売後に長期的な視野で本剤と免疫異常疾患との関連性を検討していく必要があると考える。

5) 高齢者における安全性について

機構は、高齢者における本剤の安全性について詳細に検討するよう求めた。

申請者は、国内 1304 試験において、65 歳以上の高齢者での本剤群の有害事象発現率 (92.6 % <25/27 例>) はプラセボ群 (85.7 % <30/35 例>) に比べてわずかに高く、プラセボ群に比べて本剤群で 5%以上発現率の高い器官別大分類 (SOC) は「眼障害」(本剤群 7.4 % <2/27 例>、プラセボ群 0 %) であったが、いずれの事象 (流涙増加及び硝子体浮遊物) も本剤との因果関係は否定されていること、また、本剤群の高齢者で非高齢者よりも 5%以上発現率の高い SOC は「臨床検査」及び「筋骨格系及び結合組織障害」であったが、プラセボ群の高齢者との比較では差異は認められていないことを説明した。また、プラセボを対照とした海外臨床試験の併合集団 (AAP 集団) においては、本剤投与群の高齢者でプラセボ群の高齢者及び本剤群の非高齢者 (18 歳以上 64 歳以下) と比べ発現率が高い SOC は「心臓障害」(それぞれ 4.5 % <3/67 例>、0 % 及び 0.6 % <6/1046 例>)、「眼障害」(14.9 % <10/67 例>、4.8 % <2/42 例> 及び 5.2 % <54/1046 例>)、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」(34.3 % <23/67 例>、21.4 % <9/42 例> 及び 25.1 % <263/1046 例>) であったが、①「心臓障害」については、本剤群の高齢者 3 名にそれぞれ狭心症、冠動脈疾患及び心筋梗塞が発現したが、高齢者のみに発現した事象は冠動脈疾患だけであり、またいずれも合併症として心疾患又は心疾患のリスクを有しており、本剤との因果関係は否定されていること、②「眼障害」については、本剤群の高齢者で発現が多かった事象は白内障 3 例で、これは本剤高齢者群のみに認められたが、主因は加齢であり、いずれも本剤との因果関係は否定されており、その他の事象については高齢者での発現が多くなる傾向は認められていないこと、③「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」については、本剤群の高齢者で発現が多かった事象は咽喉頭疼痛 10 例及び咳嗽 6 例であったが、いずれも軽度～中等度であり、咳嗽の 1 例を除き本剤との因果関係は否定されていることなどを説明した。さらに申請者は、2008 年 7 月末までに安全性データベースに集積された海外市販後における全有害事象について、高齢者及び非高齢者それぞれの発現総数を母数として SOC 別の割合を算出した場合には、非高齢者に比べて高齢者で「心臓障害」(それぞれ 1.93 % <262/13576 件> 及び 4.99 % <117/2347 件>) 及び「良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)」(2.56 % <348/13576 件> 及び 5.97 % <140/2347 件>) の割合がやや高かったものの、高齢者において本剤の投与が特に危惧されるような有害事象の発現傾向は認められていないこと、また海外市販後臨床試験 (EXCELS) の中間報告 (2007 年 11 月末カットオフ) に基づき、死亡例の主な原因及び心臓障害に関する重篤な有害事象を高齢者と非高齢者で比較した場合にも、特定の傾向は認められていないことなどを説明し、以上より、高齢者における本剤の安全性は、他の年齢層と比べ大きな相違はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では以上の回答を了承するが、高齢者での安全性データは限られていることから、国内製造販売後調査及び海外市販後の安全性データ等を踏まえ、今後さらに検討する必要があると考える。

(5) 製造販売後の安全対策等について

機構は、本剤については、海外において遅発型の反応を含むアナフィラキシーの発現が報告されており、本邦においてもその発現状況を詳細に検討する必要があること、非臨床試験では血小板減少が発現しており、臨床使用時の血小板への影響をさらに検討する必要があること、また本剤は新たな作用機序を有する新規の生物学的製剤であり、悪性腫瘍等の発現も含め、長期的な安全性についてはさらに十分な情報の集積が必要であることから、これらについて対応可能な長期の大規模製造販売後調査を実施することが適切と考える。また、本剤の投与に際してはリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要と考えるため、本剤に関する十分な知識と重症の喘息の治療経験をもつ医師等に本剤の使用を限定することが適切であり、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、リスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向け解説書等の作成、製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

さらに、本剤の臨床的意義をより明確にできるよう、製造販売後調査の中で、本剤投与前後の喘息増悪の発現率を比較すること等により、本剤の喘息増悪の抑制効果についても併せて検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3.1-1、5.3.5.1-1、5.3.5.2-1-1、5.3.5.4-2、5.3.5.4-3、5.3.5.4-4)に対してGCP実地調査が行われ、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告にかかる治験の継続に関する治験審査委員会を迅速審査により調査審議していたこと、原資料と症例報告書の不整合(有害事象欄及び併用薬の未記載漏)が認められたものの、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、気管支喘息に対する本剤の一定の有効性は示されているものと考えられる。

安全性については、海外での臨床試験・市販後安全性データから、遅発型の反応を含むアナフィラキシーの発現が懸念されるため、本剤投与後には患者の症状を慎重に観察する必要があり、また患者に対してもアナフィラキシーの徴候・症状を説明しておくことが必要と考える。また、

製造販売後には、悪性腫瘍等の発現を含め、長期使用時の安全性をさらに検討可能な大規模製造販売後調査を実施し、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造販売を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 20 年 10 月 17 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 本剤の適正使用について

機構は、専門協議における検討を踏まえ、本剤の適正使用が遵守されるよう、適用対象となる患者集団の規定、アナフィラキシー等の副作用に対する注意喚起等を記載した適正使用ガイドラインを作成することを求めたところ、申請者は、関連学会等の協力の下、早急に対応する旨を回答した。また、本剤の使用を気管支喘息に精通している医師のもとで行う旨を添付文書に記載することを求めたところ、申請者は了承した。

2. 効能・効果について

機構は、本剤の適用対象がより明確になるよう、効能・効果を下記のように変更することが適切と考え、申請者の対応を求めたところ、申請者は了承した。

[効能・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）

3. 用法・用量について

機構は、用法・用量に投与量換算表を含めること、また、投与換算表は本剤の臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/[IU/mL]以上（2 週間間隔皮下投与時）又は 0.016 mg/kg/[IU/mL]以上（4 週間間隔皮下投与時）となるよう作成されている旨を明記するよう対応を求めたところ、申請者は、用法・用量の記載を下記のように整備すると回答し、機構はこれを了承した。

[用法・用量] 通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～375mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

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)								
	>30~ 40	>40~ 50	>50~ 60	>60~ 70	>70~ 80	>80~ 90	>90~ 125	>125~ 150	
≥30~100	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	
>100~200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	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		
>200~300	225 mg	300 mg	300 mg						
>300~400	300 mg								
>400~500									
>500~600	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								
>600~700									

2 週間毎投与

投与前の血清 中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)								
	>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								
>100~200	従い投与すること						225 mg	300 mg	
>200~300				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	
>300~400	225 mg		225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	投与不可		
>400~500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg			
>500~600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg					
>600~700	225 mg	300 mg	375 mg						

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/[IU/mL]以上（2週間間隔皮下投与時）又は 0.016 mg/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。

4. 製剤の安定性について

継続実施中であった製剤の安定性試験の成績が追加提出され、結果は以下のとおりであった。

Genentech社において実生産スケールで製造された製剤（パーシャルバキューム）の長期保存試験（5℃、48ヶ月）の結果、各測定項目について開始時と比較して変化は認められなかった。

Genentech製造原薬及びノバルティス ファーマ製造原薬を用いてノバルティス ファーマ社で製造した製剤（パーシャルバキューム）の長期保存試験（5℃、Genentech製造原薬を用いた製剤：36ヶ月、ノバルティス ファーマ製造原薬を用いた製剤：24ヶ月）及び加速試験（パーシャルバキューム、30℃/65%RH、ノバルティス ファーマ製造原薬を用いた製剤：6ヶ月）の結果、いずれの製剤も安定であり、原薬の違いによる影響は認められなかった。

以上より申請者は、ノバルティス ファーマ社製造品はGenentech社製造品と同等の安定性を有することから、製剤の有効期間を、ガラスバイアルに保存するとき、5℃で4年とすることの妥当性が確認された旨を説明した。

機構は、これを了承した。

5. 製造販売後調査等について

機構は、アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応（アナフィラキシー）、血小板減少等の発現状況の検討、悪性腫瘍の発現等も含む長期投与時の安全性データの収集、また、喘息増悪の抑

制効果についても検討可能な製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、使用症例全例を登録して調査を実施すると回答し、調査に際しては、観察期間は1年間とし、本剤の投与が継続されている症例については、悪性腫瘍の発現について情報を収集するためさらに3年間までの追跡調査を実施すること、実施にあたり3000例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは調査を継続すること、使用実態下におけるアナフィラキシー、出血傾向、悪性腫瘍、自己免疫疾患、寄生虫感染等の発現状況を確認すること、また、喘息増悪頻度に関して本剤投与前後での比較検討を行うことなどを説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・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）

[用法・用量] 通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～375mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

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)							
	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100～200	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg		
>200～300	225 mg	300 mg	300 mg					
>300～400	300 mg							
>400～500	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							
>500～600								
>600～700								
>700～800								

2 週間毎投与

投与前の血清 中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)							
	>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							
>100~200	従い投与すること						225 mg	300 mg
>200~300				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg
>300~400		225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	投与不可	
>400~500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg		
>500~600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg				
>600~700	225 mg	300 mg	375 mg					

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/[IU/mL]以上（2週間間隔皮下投与時）又は 0.016 mg/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。