

貯法：

凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

気管支喘息治療剤

** 慢性蕁麻疹治療剤

(ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤)

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ゾレア®皮下注用75mg
ゾレア®皮下注用150mg **
Xolair® for s.c. injection

オマリズマブ(遺伝子組換え)注射用凍結乾燥製剤

承認番号	75mg : 22400AMX01381000 150mg : 22300AMX01262000	
	75mg	150mg
薬価収載	2012年11月	2012年6月
販売開始	2012年11月	2009年3月
国際誕生	2002年6月	
効能追加	2017年3月	

 NOVARTIS

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

***【組成・性状】**

本剤は、それぞれ1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

ゾレア 皮下注用 75mg	有効成分・含量	オマリズマブ(遺伝子組換え) 129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mL中に含まれる量は75mgである。*	
	添加物	精製白糖	93.1mg
		L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.8mg
		L-ヒスチジン	1.2mg
		ポリソルベート20	0.3mg
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液	
	pH	5.8～6.5(溶解後)	
	浸透圧	273～455mmol/kg(溶解後)	
ゾレア 皮下注用 150mg	有効成分・含量	オマリズマブ(遺伝子組換え) 202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。*	
	添加物	精製白糖	145.5mg
		L-ヒスチジン塩酸塩水和物	2.8mg
		L-ヒスチジン	1.8mg
		ポリソルベート20	0.5mg
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液	
	pH	5.8～6.5(溶解後)	
	浸透圧	273～455mmol/kg(溶解後)	

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

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

【効能又は効果】

1. 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

** 2. 特発性の慢性蕁麻疹(既存治療で効果不十分な患者に限る)

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

1. 気管支喘息

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

成人の場合

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

小児の場合

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

** 2. 特発性の慢性蕁麻疹

食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。

【用法及び用量】

1. 気管支喘息

通常、オマリズマブ(遺伝子組換え)として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総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)									
	≥20 ～25	>25 ～30	>30 ～40	>40 ～50	>50 ～60	>60 ～70	>70 ～80	>80 ～90	>90 ～125	>125 ～150
≥30～100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100～200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
>200～300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300～400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400～500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500～600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600～700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700～800										
>800～900										
>900～1,000										
>1,000～1,100										
>1,100～1,200										
>1,200～1,300										
>1,300～1,500										

4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

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

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

** 2. 特発性の慢性蕁麻疹

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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 気管支喘息

- (1) 75mgバイアル：1バイアルあたり0.9mLの日局注射用水で溶解する。溶液0.6mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量75mgに相当する。
150mgバイアル：1バイアルあたり1.4mLの日局注射用水で溶解する。溶液1.2mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。
〔「7. 適用上の注意」の項参照〕
- (2) 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、**投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。**
- (3) 本剤投与中に大幅に体重が増加した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。
- (4) 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので**本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。**また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合がありますので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。〔「6. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕
- (5) 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

** 2. 特発性の慢性蕁麻疹

日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。〔「8. その他の注意」(5)、【臨床成績】の項参照〕

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- ** (1) 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
 - (2) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシーは本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。〔「2. 副作用 (1) 重大な副作用」及び「8. その他の注意」(1)の項参照〕
- ** (3) 気管支喘息患者に投与する場合、本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
 - (4) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- ** (5) 長期ステロイド療法を受けている気管支喘息患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- ** (6) 本剤投与中に、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。
 - (7) 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。
- ** (8) 用法及び用量どおり、気管支喘息患者に投与する場合は16週間、特発性の慢性蕁麻疹患者に投与する場合は12週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。
 - (9) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。
 - (10) 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

** 2. 副作用

気管支喘息

国内で成人気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験284例中134例（47.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑53例（18.7%）、注射部位そう痒感26例（9.2%）、注射部位腫脹24例（8.5%）、注射部位疼痛20例（7.0%）、注射部位熱感14例（4.9%）、注射部位硬結13例（4.6%）、注射部位出血12例（4.2%）、蕁麻疹、けん怠感各5例（1.8%）等であった。（成人承認時までの集計）

国内で小児気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験38例中10例（26.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、頭痛4例（10.5%）、注射部位疼痛3例（7.9%）、注射部位紅斑、注射部位腫脹、蕁麻疹各2例（5.3%）等であった。（小児承認時までの集計）

特発性の慢性蕁麻疹

特発性の慢性蕁麻疹患者を対象として実施された国際共同臨床試験において、本剤を投与した144例（日本人69例含む）

中13例(9.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な臨床症状は、頭痛3例(2.1%)、鼻咽頭炎2例(1.4%)等であった。日本人患者では69例中9例(13.0%)に副作用が認められた。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明):気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

** (2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上 ^(注1)	1%～5%未満 ^(注1)	1%未満 ^(注1)
感染症及び寄生虫症	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染	-	-	鼻咽頭炎
血液	出血	-	-	血小板数減少
神経系障害	錯感覚、失神	-	頭痛	傾眠、めまい
血管障害	起立性低血圧	-	-	潮紅
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫	-	-	-
胃腸障害	下痢、上腹部痛	-	-	消化不良、悪心
過敏症	血管浮腫、血清病 ^(注2)	-	蕁麻疹	そう痒症、発疹
皮膚	光線過敏、脱毛	-	-	-
筋骨格系	関節痛、筋痛、関節腫脹	-	-	四肢痛、筋骨格痛
全身障害	体重増加、インフルエンザ様疾患	-	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱
注射部位	-	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛	出血、熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感

注1) 国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。

注2) III型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹(蕁麻疹又はその他の発疹)、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

3. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているので、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験(サル)で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(サル)で乳汁中への移行が報告されている。〕

5. 小児等への投与

- ** (1) 気管支喘息においては、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- ** (2) 6歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。
- ** (3) 特発性の慢性蕁麻疹においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

** 6. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減

期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、気管支喘息の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等)の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路:

本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。

(2) 調製前の準備:

投与量が150mgを超える場合は複数のバイアルを使用する(「(4)投与時 投与液量一覧表」参照)。この場合、必要数の注射筒及び注射針(18ゲージ、25ゲージ)を用意すること。

(3) 調製方法:

1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

2) 溶解方法

①18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水を75mgバイアルの場合0.9mL、150mgバイアルの場合1.4mLを採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。

②次いで約5分毎に5～10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。

③溶解には約15～20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与時:

1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

2) 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。

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

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

3) 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5～10秒を要する場合がある。

4) 1回につき1.2mL(150mg)を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

** 投与液量一覧表

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

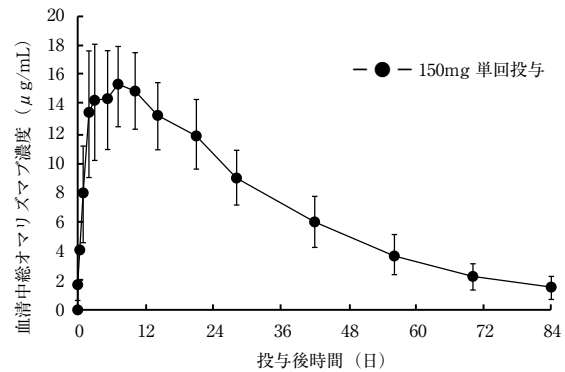
8. その他の注意

- * (1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で0.1% (7例/5,367例)、小児で0.2% (1例/624例)であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち約30%は本剤投与2時間以降に発現していた。
- * (2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年 (14例/3,382人・年)、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年 (11例/2,474人・年)であった (発現頻度比:0.93 [95%信頼区間:0.39, 2.27])。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年 (295件/18,426人・年)、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年 (190件/9,963人・年)であった (発現頻度比:0.84 [95%信頼区間:0.62, 1.13])。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者 (例:高齢者、喫煙者)に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。
- * (3) 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年 (5例/1,856人・年)、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年 (4例/1,680人・年)であった (発現頻度比:1.13 [95%信頼区間:0.24, 5.71])。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年 (115件/15,286人・年)、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年 (51件/9,963人・年)であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32 [95%信頼区間:0.91, 1.91]であった。
- * (4) 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- * (5) 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を含む臨床試験で12週間、海外の成人及び12歳以上の小児の臨床試験で最長24週間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (6) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カンクイザルでは15mg/kg/週以上 (幼若動物) 及び30mg/kg/週以上 (成熟動物) の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。
- (7) 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

【薬物動態】

国内成人単回投与試験の成績¹⁾

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



血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

血清中オマリズマブ(遺伝子組換え)の薬物動態パラメータ (n=19)

投与量 (mg)	T _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (日)	AUC _{0-inf} (H・µg/mL)	V _z /F (L)	CL/F (mL/H)
150	7 [2~14]	16.7 ± 2.7	21.0 ± 3.5	642 ± 134	7.25 ± 1.33	242 ± 45.4

T_{max}は中央値[範囲]、その他は平均値 ± 標準偏差

母集団解析 (日本人及び外国人) の成績²⁾

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従って本剤 (日本人:75~375mg、外国人:75~600mg)を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された。

【臨床成績】

1. 気管支喘息

(1) 国内成人臨床試験³⁾

中等症から重症のアレルギー性喘息患者 (高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群 (151例) 323L/min、プラセボ群 (164例) 328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差 [95%信頼区間] は13.19L/min [5.93, 20.46] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった (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)。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある (毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、%FEV₁₀が予測値の80%未満のいずれかを満たす) という条件に合致する部分集団 (効能・効果に合致する部分集団) においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群 (70例) 308L/min、プラセボ群 (91例) 301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差 [95%信頼区間] は10.77L/min [1.49, 20.04] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く (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。

(2) 海外成人臨床試験⁹⁾

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型 β_2 刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比 [95%信頼区間] は0.738 [0.552, 0.998] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった ($p=0.042$ 、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)。

(3) 国内小児臨床試験⁵⁾

最重症持続型の小児（6～15歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬 (>200 $\mu\text{g/day}$ フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量)に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治験薬投与期間（24週間）終了時の血清中遊離IgE濃度 (ng/mL) の幾何平均 [95%信頼区間] は15.551 [13.844, 17.469] と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、ベースライン（試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の2.99回/患者・年に対して治験薬投与期間（24週間）では0.92回/患者・年であった。

(4) 海外小児臨床試験^{6,7)}

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬 ($\geq 200\mu\text{g/day}$ フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) 単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比 [95%信頼区間] は0.693 [0.553, 0.903] ($p=0.007$)、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比 [95%信頼区間] は0.573 [0.453, 0.725] ($p<0.001$) と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬 (>200 $\mu\text{g/day}$ フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) 及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比 [95%信頼区間] は0.638 [0.421, 0.966] ($p=0.034$)、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比 [95%信頼区間] は0.541 [0.366, 0.799] ($p=0.002$) と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン

回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった。

* * 2. 特発性の慢性蕁麻疹

国際共同臨床試験⁸⁾

既存治療で効果不十分な12歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者（ヒスタミンH₁受容体拮抗薬で効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、218例（日本人105例）に本剤をヒスタミンH₁受容体拮抗薬に上乗せ投与した。

プラセボ又は本剤150mg又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア*のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア**のベースラインからの変化量及びUAS7***が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

* 1週間のそう痒スコア（1日0～3）を累計したスコア。

** 1週間の膨疹スコア（1日0～3）を累計したスコア。

***7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

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

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

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

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

【薬効薬理】

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体 (Fc ϵ RI) の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

1. IgEに対する阻害作用^{3, 9, 10)}

本剤はヒトIgEとFc ϵ RIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFc ϵ RIと結合したIgEには結合しない。

2. ヒスタミン遊離に対する効果¹⁰⁾

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された。

3. 気道収縮に対する効果^{11, 12)}

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

4. 気道過敏性に対する効果¹³⁾

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オマリズマブ(遺伝子組換え)

Omalizumab (Genetical Recombination)

分子量：約149,000

本質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖 (C₁₀₄₈H₁₆₀₉N₂₇₈O₃₅₀S₆；分子量：23,895.03) と重鎖 (C₂₂₀₄H₃₃₈₉N₅₈₈O₆₇₃S₁₅；分子量：49,372.00) をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

**【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ゾレア皮下注用75mg 1バイアル

ゾレア皮下注用150mg 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態試験 [XOLU00001]
- 2) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析 [XOLU00017]
- 3) Ohta, K. et al.: Respirology 14(8), 1156, 2009 [XOLJ00021]
- 4) Humbert, M. et al.: Allergy 60(3), 309, 2005 [XOLM00426]
- 5) 社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験 [XOLU00014]
- 6) Lanier, B. et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 124(6), 1210, 2009 [XOLM00980]
- 7) 社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験 [XOLU00015]
- ** 8) 社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験 [20170085]
- 9) 社内資料：薬理試験（阻害様式） [XOLU00003]
- 10) 社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） [XOLU00008]
- 11) Fahy, J. V. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155(6), 1828, 1997 [XOLM00016]
- 12) Zielen, S. et al.: Int. Arch. Allergy Immunol. 160(1), 102, 2013 [XOLM01866]
- 13) Boulet, L. P. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155(6), 1835, 1997 [XOLM00017]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(14)

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1