NOVARTIS

□□□

第III相国際共同検証試験（2306試験）全体解析

試験デザイン

- ヒスタミンH_1受容体拮抗薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者を対象に、ゾレアまたはプラセボを4週間毎に3回追加投与しました

基礎療法　ヒスタミンH_1受容体拮抗薬（既承認用量）
＋
ジフェンヒドラミン（必要に応じて服用）
ゾレアまたはプラセボ
追加のヒスタミンH_1受容体拮抗薬（任意）
スクリーニング期（2週間）
投与期（12週間）
追跡調査期（12週間）
投与開始（1日目）
4 週後
8 週後

4. 効能又は効果（抜粋）
○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）
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
〈特発性の慢性蕁麻疹〉
5.3 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H_1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。
6. 用法及び用量（抜粋）
〈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。

目的	ヒスタミンH_1受容体拮抗薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者を対象に、ゾレアの有効性をプラセボと比較して検証し、併せて安全性を評価する
試験方法	多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	ヒスタミンH_1受容体拮抗薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者 218 例（ゾレア 300mg群73 例、ゾレア 150mg群 71 例、プラセボ群74 例）
投与方法	ゾレア群は、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1 回 300mg 又は150mg を4 週間隔（1日目、4 週後、8 週後）で皮下投与し（投与期）、投与期の完了又は中止にかかわらず全ての被験者が追跡調査期に移行した

承認時評価資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第III相国際共同検証試験（2306試験）、Hide M et al.: Allergol Int. 67（2）: 243-252, 2018

本研究にノバルティスは資金提供を行いました。著者にノバルティスとアドバイザリー契約をしている者が含まれます。
著者にノバルティスより講演料/コンサルタント料を受領している者が含まれます。著者にノバルティスの社員が5名含まれます。

本試験の主要評価項目は、12週における週間そう痒スコアのベースラインからの変化量としました。このPOLARIS試験では、全体解析に加えて日本人を対象とした解析も行いましたので、それらの結果についてご紹介させていただきます。（図2）

【図2】

Image

第III相国際共同検証試験（2306試験）全体解析

評価項目

＜有効性評価項目＞

主要評価項目：12 週における週間そう痒スコア※1 のベースラインからの変化量

副次評価項目：

- 12 週における UAS7※2 のベースラインからの変化量
- 12 週における週間膨疹スコア※3のベースラインからの変化量
- 12 週における週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量
- 12 週における UAS7≦6 の患者の割合
- 12 週における完全寛解（UAS7=0）の患者の割合
- 12 週における週間そう痒スコアで MID※4（5ポイント以上の低下）が認められた患者の割合
- 12 週における DLQI※5 総合スコアのベースラインからの変化量

探索的評価項目：

- 12 週までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間
- 12 週までに UAS7 の MID※4（11ポイント以上の低下）が認められるまでの期間
- 12 週までに UAS7 が 6 以下になるまでの期間
- 12 週までに UAS7 が 0 になるまでの期間

サブグループ解析項目：

- 性別、年齢、国、体重、罹病期間、経口ステロイドの有無、慢性蕁麻疹の前治療薬数、CU Index test、ベースラインの週間そう痒スコア、ベースラインの UAS7、週間そう痒スコアのベースラインからの変化の経時的推移、UAS7 ヒートマップ、投与後 4 週、12 週、24 週時 Total IgE 値、投与後 4 週及び 12 週時 Free IgE 値、4 週及び 8 週時点での UAS7＜6 及び UAS7=0

＜安全性評価項目＞

有害事象の頻度および重症度、重篤な有害事象

解析計画

主解析は、FAS（無作為化され、治験薬を1回以上投与された患者）での主要評価項目に対する解析とした。また、FAS内の日本人患者を対象としたサブグループ解析を行った。有効性の主要評価項目である12週における週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の解析には、反復測定混合モデルを用い、国・投与群・週・投与群と週の交互作用を固定効果、患者を変量効果、ベースライン時のスコアを共変量として含めた。補助的解析として、PPSを対象とした解析、及び12週のそう痒スコアが欠測の場合に異なる補填方法を用いた解析を実施し、主解析の結果の頑健性を評価した。12週におけるUAS7が6以下となった患者の割合、12週における週間そう痒スコアでMID（5ポイント以上の低下）が認められた患者割合、並びに12週におけるUAS7=0の達成割合に対しては、ロジスティック回帰モデルを用いて検定し、モデルには、国及び投与群を要因、ベースライン時のスコアを共変量として含めた。12週におけるUAS7のベースラインからの変化量、12週における週間膨疹スコアのベースラインからの変化量、12週における週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量、12週におけるDLQIの総合スコアのベースラインからの変化量は、主要評価項目と同様に解析した。
ただし、DLQI総合スコアは週の代わりに来院をモデルに含めた。主要評価項目は、プラセボ群と150mg群、プラセボと300mg群の各対比較を有意水準両側2.5%にて行い、有意であった場合には下位の副次評価項目について検定を実施した。主要・副次評価項目の計16の帰無仮説に対する検定の多重性の調整には、有意水準の再配分を伴う可変的なゲートキーピング法を用いた。

※1　週間そう痒スコア：1週間のそう痒スコア（1日 0-3）を累計したスコア　※2　UAS7（7-day Urticaria Activity Score）：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコア（1日 0-3）を累計したスコア
※3　週間膨疹スコア：1週間の膨疹スコア（1日 0-3）を累計したスコア　※4　MID：Minimally Important Difference（意味のある最小の差）
※5　DLQI：Dermatology Life Quality Index

承認時評価資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第III相国際共同検証試験（2306試験）、Hide M et al.: Allergol Int. 67（2）: 243-252, 2018
本研究にノバルティスは資金提供を行いました。著者にノバルティスとアドバイザリー契約をしている者が含まれます。
著者にノバルティスより講演料/コンサルタント料を受領している者が含まれます。著者にノバルティスの社員が5名含まれます。

□□□

第Ⅲ相国際共同検証試験（2306試験）日本人サブグループ解析および全体解析

12週時における週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

週間そう痒スコアのベースライン値
13.1
13.7
13.7
14.6
FAS内の日本人患者
（サブグループ解析）
FAS被験者全体
（主要評価項目、検証的な解析結果）
プラセボ群
（n=36）
ゾレア 300mg群
（n=35）
プラセボ群
（n=74）
ゾレア 300mg群
（n=73）
週間そう痒スコア
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-5.17±0.86
-9.54±0.85
-6.51±0.58
-10.22±0.57
※p＜0.001

*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、ベースライン時のスコアを共変量とする反復測定混合モデル欠損値に関するBOCF法およびLOCF法を用い補完した
LSmean ± SE

「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）に対しては、通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下注射する」であるため、有効性に関してはゾレア150mg群を割愛した。
※プラセボ群に比べてゾレア300mg群で優越性が検証された（p<0.001、反復測定混合モデル 有意水準両側0.025）。

承認時評価資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相国際共同検証試験（2306試験）、Hide M et al.: Allergol Int. 67（2）: 243-252, 2018
本研究にノバルティスは資金提供を行いました。著者にノバルティスとアドバイザリー契約をしている者が含まれます。
著者にノバルティスより講演料/コンサルタント料を受領している者が含まれます。著者にノバルティスの社員が5名含まれます。

また、副次評価項目である12週時におけるDLQI総合スコアのベースラインからの変化量は、被験者全体の解析において、プラセボ群で-5.3±0.52、ゾレア300mg群で-8.4±0.52となりました。日本人集団におけるサブグループ解析では、プラセボ群で-3.1±0.57、ゾレア 300mg群で-6.7±0.60でした。（図4）

【図4】

Image

第Ⅲ相国際共同検証試験（2306試験）日本人サブグループ解析および全体解析

12週時におけるDLQI総合スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

FAS内の日本人患者
（サブグループ解析）
FAS被験者全体
（副次評価項目）
プラセボ群
（n=36）
ゾレア 300mg群
（n=35）
プラセボ群
（n=74）
ゾレア 300mg群
（n=73）
DLQIスコア
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-3.1±0.57
-6.7±0.60
-5.3±0.52
-8.4±0.52

*国・投与群・来院・投与群と来院の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン時のスコアを共変量とする反復測定混合モデル欠損値に関するBOCF法およびLOCF法を用い補完した
LSmean ± SE

「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）に対しては、通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下注射する」であるため、有効性に関してはゾレア150mg群を割愛した。

承認時評価資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相国際共同検証試験（2306試験）、Hide M et al.: Allergol Int. 67（2）: 243-252, 2018
本研究にノバルティスは資金提供を行いました。著者にノバルティスとアドバイザリー契約をしている者が含まれます。
著者にノバルティスより講演料/コンサルタント料を受領している者が含まれます。著者にノバルティスの社員が5名含まれます。

こちらの円グラフは、被験者全体の解析における、12週における週間そう痒スコアでベースラインから5ポイント以上の低下が認められた患者さんの割合を示したものに

なります。ゾレア 300mg群において週間そう痒スコアが、臨床的に意味のある改善を示した患者さんの割合は87.7%でした。よって、先生方の患者さんにおいても、ゾレアを使用することで多くの患者さんに痒みの改善をご実感いただけているのではないでしょうか。（図5）

【図5】

Image

第III相国際共同検証試験（2306試験）全体解析

12週における週間そう痒スコアでMID※が認められた患者割合（副次評価項目）

※MID：ベースラインから5ポイント以上の低下

解析集団：FAS被験者全体

プラセボ群
a)55.4%
ゾレア 300mg群
b)87.7%

a)プラセボ投与群74例中41例

b)ゾレア 300mg投与群73例中64例

ゾレア 150mg投与群は、本邦の承認外の用量となるため、有効性の結果より削除しています。

承認時評価資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第III相国際共同検証試験（2306試験）[20170085]
Hide M, et al. J. Dermatol. Sci. 2017;87:70-78.[20170808]
本試験にノバルティスは資金提供を行いました。著者にノバルティスより講演料/コンサルタント料を受領している者が含まれます。
著者にノバルティスとアドバイザリー契約をしている者が含まれています。著者にノバルティスの社員が4名含まれます。

続いて、患者さん個々の結果についてご紹介します。日本人症例に対して作成されたヒートマップをお示しします。

図の見方ですが、縦軸におひとりおひとりの患者さんをプロットし、横軸に投与からの時間を示しています。個々のドットは疾患レベルを示しており、すべての患者さんが時間経過に伴って、どのような経過をたどったのかを確認できるようになっています。

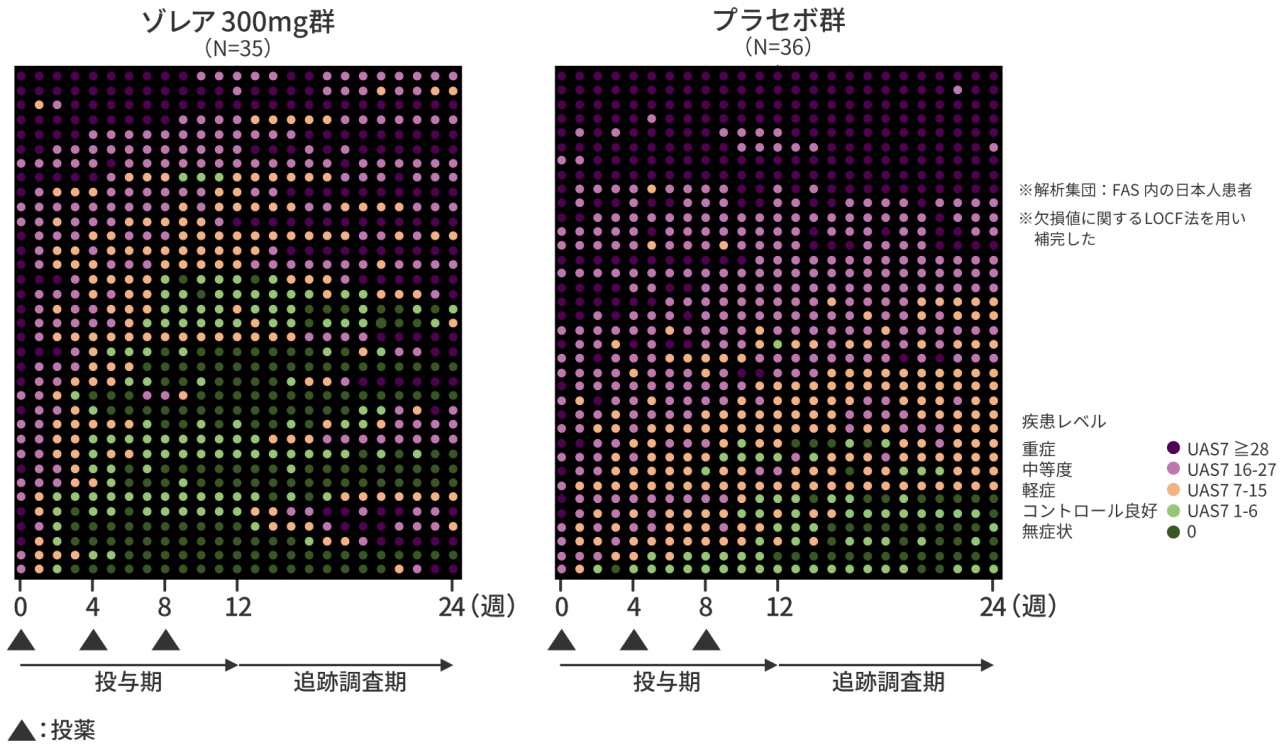
左側がゾレア 300mg群になります。4週までにコントロール良好（UAS7≦6）となる患者さん（緑色のドット）が、30~40%いらっしゃいました。また、評価タイミングである12週時点では、約6割の患者さんでコントロール良好になりました。このように、効果が早期に出てくる群と、ゆっくりと出てくる群が存在することがわかりました。（図6）

【図6】

Image

第III相国際共同検証試験（2306試験）日本人サブグループ解析

UAS7の推移



「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）に対しては、通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下注射する」であるため、有効性に関してはゾレア150mg群を割愛した。

承認時評価資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第III相国際共同検証試験（2306試験）、Hide M et al.: Allergol Int. 67（2）: 243-252, 2018
本研究にノバルティスは資金提供を行いました。著者にノバルティスとアドバイザリー契約をしている者が含まれます。
著者にノバルティスより講演料/コンサルタント料を受領している者が含まれます。著者にノバルティスの社員が5名含まれます。

□□□

第Ⅲ相国際共同検証試験（2306試験）日本人サブグループ解析および全体解析

有害事象

	SAF（safety set）の日本人患者[2]			SAF被験者全体[1]		
	ゾレア 300mg群 N=35	ゾレア 150mg群 N=34	プラセボ群 N=36	ゾレア 300mg群 N=73	ゾレア 150mg群 N=71	プラセボ群 N=74
有害事象	19（54.3）	23（67.6）	21（58.3）	40（54.8）	41（57.7）	41（55.4）
投与中止に至った有害事象	0	1（2.9）	0	0	1（1.4）	0
重篤な有害事象	0	0	0	3（4.1）	3（4.2）	0
死亡	0	0	0	0	0	0
副作用	5（14.3）	4（11.8）	5（13.9）	7（9.6）	6（8.5）	9（12.2）
重症な有害事象	0	0	0	1（1.4）	0	0
発現率 2%以上の有害事象						
鼻咽頭炎	6（17.1）	6（17.6）	7（19.4）	9（12.3）	7（9.9）	12（16.2）
皮膚炎	4（11.4）	3（8.8）	1（2.8）	5（6.8）	3（4.2）	2（2.7）
咽頭炎	2（5.7）	2（5.9）	0	3（4.1）	3（4.2）	0
汗疹	2（5.7）	1（2.9）	1（2.8）	0	0	0
眠気	2（5.7）	0	1（2.8）	0	0	0
痤瘡	2（5.7）	0	0	0	0	0
気管支炎	2（5.7）	0	0	0	0	0
頭痛	1（2.9）	1（2.9）	2（5.6）	3（4.1）	3（4.2）	5（6.8）
便秘	0	2（5.9）	0	0	0	0
毛嚢炎	0	2（5.9）	0	0	0	0
不眠	0	0	2（5.6）	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	2（5.6）	1（1.4）	0	3（4.1）
特発性慢性蕁麻疹	0	0	0	3（4.1）	1（1.4）	1（1.4）
蕁麻疹	0	0	0	2（2.7）	4（5.6）	2（2.7）
上気道感染症	0	0	0	0	3（4.2）	0

重篤な有害事象の詳細は、日本人患者群ではなかったが、ゾレア 300mg群で 4.1%（3/73例）で、中等度の肺炎、慢性胆嚢炎、糖尿病であり、ゾレア 150mg群で4.2%（3/71例）で、四肢外傷性切断、脊髄損傷、肺炎および喘息であった。
全体および日本人における投与中止に至った有害事象はゾレア150mg群で1.4%（1/71例）であり、軽度の咽頭浮腫であった。本試験において、死亡例は報告されませんでした。

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

承認時評価資料：
1)特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相国際共同検証試験（2306試験）[20170085]　Hide M, et al. J. Dermatol. Sci. 2017;87:70-78.[20170808] 本試験にノバルティスは資金提供を行いました。
著者にノバルティスより講演料/コンサルタント料を受領している者が含まれます。著者にノバルティスとアドバイザリー契約をしている者が含まれています。著者にノバルティスの社員が4名含まれます。
2)特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相国際共同検証試験（2306試験）、Hide M et al.: Allergol Int. 67（2）: 243-252, 2018　本研究にノバルティスは資金提供を行いました。
著者にノバルティスとアドバイザリー契約をしている者が含まれます。著者にノバルティスより講演料/コンサルタント料を受領している者が含まれます。著者にノバルティスの社員が5名含まれます。

□□□

2023□12□□□
□□□□□XCU00068EP0001

Source URL: *https://www.pro.novartis.com/jp-ja/disease/check_csu_03*