ロナプリーブ点滴静注セット300 ロナプリーブ点滴静注セット1332 に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、 中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外 の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
-----	------------------	---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

当該内容については「2.5 臨床に関する概括評価」参照。開発の経緯図を以下に示す。

	試験	項目	国内	海外	試験内容										
	製造, 品質	質に関する試験		0	製造,品質試験										
品質		原薬		0	長期保存試験										
	安定性	製剤		0	長期保存試験										
	薬理			0	効力を裏付ける試験										
				0	分析及びバリデー ション										
非臨床				0	吸収,分布,代謝, 排泄に関する試験										
				0	反復投与毒性試験										
	毒性			0	その他										
臨床	第I/II/III村			0	外来患者, IV (COV-2067)		2020/6*					継続	中		
端/不 	第I相		0		成人志願者, IV/SC (JV43180)					2021/3			A	続「	þ

*:P1/2/3試験としての開始日

目次

1.6	外国にお	ける使用状況等に関する資料	2
	1.6.1	外国における承認申請状況	2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認申請状況

米国では2020年11月21日に Emergency Use Authorization を取得した。 欧州では EMA が各国での使用方針の指標とすべく取りまとめた Scientific Advice 資料が公開 されている。また2021年2月に製造販売承認に向けた rolling review が開始されている。

【添付資料】

- 米国 Fact Sheet (原文)
- 米国 Fact Sheet (和訳)
- 欧州 Scientific Advice による Conditions of Use (原文)
- 欧州 Scientific Advice による Conditions of Use (和訳)

FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COVTM (casirivimab and imdevimab)

AUTHORIZED USE

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of the unapproved product, REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, for the treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.

RECENT MAJOR CHANGES

•	Authorized Use: expanded the definition of progression of severe	
	COVID-19 to include death	Revised 06/2021
•	Dosage and Administration (Box, and Section 2.2): updated	
	authorized dosage	Revised 06/2021
•	Dosage and Administration (Box, Section 2.2 and 2.4): updated with	
	subcutaneous route of administration as an alternative for those who	
	cannot receive intravenous infusion	Revised 06/2021
•	Dosage and Administration (Box, Section 2.2 and 2.4): updated with	
	co-formulation	Revised 06/2021
•	Overall Safety Summary, Clinical Trials Experience (Section 6.1):	
	addition of Phase 3 results and safety with subcutaneous dosing	Revised 06/2021
•	Clinical Trial Results and Supporting Data for EUA, Mild to	
	Moderate COVID-19 (Section 18.1): addition of Phase 3 data for	
	the authorized dose	Revised 06/2021
•	Dosage and Administration (Box and Section 2.1): updated	
	high risk criteria for patient selection	Revised 05/2021
•	Antiviral Resistance (Box and Section 15): addition of information	
	on susceptibility of SARS-CoV-2 variants to REGEN-COV	
	(Table 6)	Revised 03/2021
•	<u>Dose Preparation and Administration Instructions (Section 2.4):</u>	
	provides updated minimum infusion times based on size of	
	infusion bag used	Revised 03/2021
•	New proprietary name: REGEN-COV	Revised 02/2021
•	Warnings: Hypersensitivity Including Anaphylaxis and	
	<u>Infusion-Related Reactions (Section 5.1)</u> – addition of new	
	symptoms	Revised 02/2021
•	Warnings: Clinical Worsening After REGEN-COV	
	<u>Administration (Section 5.2)</u> – new warning added	Revised 02/2021

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) is not authorized for use in patients:
 - o who are hospitalized due to COVID-19, OR

- o who require oxygen therapy due to COVID-19, OR
- o who require an increase in baseline oxygen flow rate due to COVID-19 in those on chronic oxygen therapy due to underlying non-COVID-19 related comorbidity.
- Benefit of treatment with REGEN-COV has not been observed in patients hospitalized due to COVID-19. Monoclonal antibodies, such as REGEN-COV, may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients with COVID-19 requiring high flow oxygen or mechanical ventilation.

REGEN-COV has been authorized by FDA for the emergency uses described above.

REGEN-COV is not FDA-approved for these uses.

REGEN-COV is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of REGEN-COV under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

This EUA is for the use of the unapproved product, REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death [see Limitations of Authorized Use].

The following medical conditions or other factors may place adults and pediatric patients (age 12-17 years and weighing at least 40 kg) at higher risk for progression to severe COVID-19:

- Older age (for example, age \geq 65 years of age)
- Obesity or being overweight (for example, BMI >25 kg/m², or if age 12-17, have BMI ≥85th percentile for their age and gender based on CDC growth charts, https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)
- Pregnancy
- Chronic kidney disease
- Diabetes
- Immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment
- Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension
- Chronic lung diseases (for example, chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate-to-severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis and pulmonary hypertension)
- Sickle cell disease
- Neurodevelopmental disorders (for example, cerebral palsy) or other conditions that confer medical complexity (for example, genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies)
- Having a medical-related technological dependence (for example, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation (not related to COVID 19))

Other medical conditions or factors (for example, race or ethnicity) may also place individual patients at high risk for progression to severe COVID-19 and authorization of REGEN-COV under the EUA is not limited to the medical conditions or factors listed above. For additional information on medical conditions and factors associated with increased risk for progression to severe COVID, see the CDC website: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

Circulating SARS-CoV-2 viral variants may be associated with resistance to monoclonal antibodies. Health care providers should review the Antiviral Resistance information in Section 15 of this Fact Sheet for details regarding specific variants and resistance, and refer to the CDC website (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-proportions.html) as well as information from state and local health authorities regarding reports of viral variants of importance in their region to guide treatment decisions.

Available Dosage Forms of REGEN-COV:

REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) is available as:

- **1.** A single vial which contains two antibodies co-formulated in a 1:1 ratio of casirivimab and imdevimab or
- **2.** Individual antibody solutions in separate vials, which may be supplied in separate cartons or in a dose pack.

Routes of Administration for REGEN-COV:

REGEN-COV may be administered by intravenous infusion or subcutaneous injection.

INTRAVENOUS INFUSION IS STRONGLY RECOMMENDED.
SUBCUTANEOUS INJECTION IS AN ALTERNATIVE ROUTE OF
ADMINISTRATION WHEN INTRAVENOUS INFUSION IS NOT FEASIBLE AND
WOULD LEAD TO DELAY IN TREATMENT.

For Intravenous Infusion:

- Co-formulated casirivimab and imdevimab solution in a vial and casirivimab and imdevimab solutions in individual vials which must be diluted prior to intravenous administration.
- Administer 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab together as a single intravenous infusion via pump or gravity (see Table 1 and Table 2).
- Clinically monitor patients during infusion and observe patients for at least 1 hour after infusion is complete.

For Subcutaneous Injection:

- Administer 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab using the coformulated solution in a vial or using the individual vials (see Table 3).
- Clinically monitor patients after injections and observe patients for at least 1 hour after injections. Subcutaneous injection is an alternative route of administration when intravenous administration is not feasible and would lead to delay in treatment.

• The dosage of 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab for subcutaneous administration for treatment was selected based on the totality of the scientific evidence, incorporating clinical data, viral load reduction data (pharmacodynamics) and pharmacokinetic data [see Clinical Pharmacology (14.2) and (14.3)].

REGEN-COV may only be administered in settings in which health care providers have immediate access to medications to treat a severe infusion reaction, such as anaphylaxis, and the ability to activate the emergency medical system (EMS), as necessary.

Health care providers must submit a report on all medication errors and <u>ALL SERIOUS</u>

<u>ADVERSE EVENTS</u> potentially related to REGEN-COV. See Sections 8 and 9 of the Full EUA Prescribing Information for reporting instructions below.

- The authorized dosage is 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab administered together as a single intravenous infusion or by subcutaneous injection as soon as possible after a positive viral test for SARS-CoV-2 and within 10 days of symptom onset [see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Trial Results and Supporting Data for EUA (18.1)].
- Patients treated with REGEN-COV should continue to self-isolate and use infection control measures (e.g., wear mask, isolate, social distance, avoid sharing personal items, clean and disinfect "high touch" surfaces, and frequent handwashing) according to CDC guidelines.

The authorized dosage may be updated as additional data from clinical trials becomes available.

For information on clinical trials that are testing the use of REGEN-COV in COVID-19, please see www.clinicaltrials.gov.

Contraindications

None.

Dosing

Patient Selection and Treatment Initiation

This section provides essential information on the unapproved product, REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied in individual vials to be administered together, for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death [see Limitations of Authorized Use].

The following medical conditions or other factors may place adults and pediatric patients (age 12-17 years and weighing at least 40 kg) at higher risk for progression to severe COVID-19:

• Older age (for example, age \geq 65 years of age)

- Obesity or being overweight (for example, BMI >25 kg/m², or if age 12-17, have BMI ≥85th percentile for their age and gender based on CDC growth charts, https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)
- Pregnancy
- Chronic kidney disease
- Diabetes
- Immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment
- Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension
- Chronic lung diseases (for example, chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate-to-severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis and pulmonary hypertension)
- Sickle cell disease
- Neurodevelopmental disorders (for example, cerebral palsy) or other conditions that confer medical complexity (for example, genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies)
- Having a medical-related technological dependence (for example, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation (not related to COVID 19))

Other medical conditions or factors (for example, race or ethnicity) may also place individual patients at high risk for progression to severe COVID-19 and authorization of REGEN-COV under the EUA is not limited to the medical conditions or factors listed above. For additional information on medical conditions and factors associated with increased risk for progression to severe COVID-19, see the CDC website: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

Dosage

For Intravenous Infusion:

- Casirivimab and imdevimab solution co-formulated in a vial and in individual vials, including dose pack, must be diluted prior to intravenous administration.
- Administer 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab together as a single intravenous infusion via pump or gravity (see Table 1 and Table 2).
- Clinically monitor patients during infusion and observe patients for at least 1 hour after infusion is complete.

For Subcutaneous Injection:

- Administer 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab using the co-formulated vial or using the individual vials by subcutaneous injection (see Table 3).
- Clinically monitor patients after injections and observe patients for at least 1 hour.

Casirivimab and imdevimab should be given together as soon as possible after positive SARS-CoV-2 results of direct SARS-CoV-2 viral testing and within 10 days of symptom onset.

Dosage Adjustment in Specific Populations

No dosage adjustment is recommended in pregnant or lactating women and in patients with renal impairment [see Full EUA Prescribing Information, Use in Specific Populations (11)].

Preparation and Administration

There are TWO different formulations of REGEN-COV:

- Casirivimab and imdevimab co-formulated solution containing two antibodies in a 1:1 ratio in a vial.
- Casirivimab and imdevimab available as individual antibody solutions in separate vials:
 - o supplied in individual vials, and
 - o dose pack. The dose pack contains individual vials of casirivimab and imdevimab, configurations that may vary in vial size, strength and appearance and are available in dose pack configurations that include 2, 5, and 8 cartons [see Full EUA Prescribing Information, How Supplied/Storage and Handling (19)].

Intravenous infusion is strongly recommended. Subcutaneous injection is an alternative route of administration when intravenous infusion is not feasible and would lead to delay in treatment.

- If either casirivimab or imdevimab in an 11.1 mL vial is available, you may prepare two doses of 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab simultaneously, either in intravenous bags or in syringes for subcutaneous injection. Discard any product remaining in the vial.
- Keep any unopened vials of casirivimab and imdevimab in their original carton in the refrigerator.
- Unopened vials may be used to prepare an additional dose.

There are differences in the way the two formulations are prepared. Carefully follow the preparation procedures below.

Preparation for Intravenous Infusion

The preferred route of administration for casirivimab and imdevimab is by intravenous infusion after dilution

Casirivimab and imdevimab solution for intravenous infusion should be prepared by a qualified healthcare professional using aseptic technique:

- 1. Remove the casirivimab and imdevimab vials from refrigerated storage and allow to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes before preparation. **Do not expose to direct heat. Do not shake the vials**.
- 2. Inspect casirivimab and imdevimab vials visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Should either be observed, the vial must be discarded and replaced with a new vial.
 - The solution for each vial should be clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow.
- 3. Obtain a prefilled intravenous infusion bag containing either 50 mL, 100 mL, 150 mL, or 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection.
- 4. Withdraw the appropriate amount of casirivimab and imdevimab from each respective vial(s) and inject into a prefilled infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection (see Table 1).
- 5. Gently invert infusion bag by hand approximately 10 times to mix. **Do not shake**.

- 6. This product is preservative-free and therefore, the diluted infusion solution should be administered immediately (see Table 2).
 - If immediate administration is not possible, store the diluted casirivimab and imdevimab infusion solution in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 36 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 hours. If refrigerated, allow the infusion solution to equilibrate to room temperature for approximately 30 minutes prior to administration.

Table 1: Recommended Dilution Instructions for 600 mg of Casirivimab and 600 mg of Imdevimab for Intravenous Infusion

Size of Prefilled 0.9% Sodium Chloride Infusion Bag	Preparing Using Co- Formulated Casirivimab and Imdevimab Vial	Preparing Casirivimab and Imdevimab Using Individual Vials ^a				
50 mL		 Add: 5 mL of casirivimab (may use 2 vials of 2.5 mL OR 1 vial 				
100 mL	Add 10 mL of co-formulated casirivimab and imdevimab (1 vial) into a prefilled 0.9% sodium	of 11.1 mL) and • 5 mL of imdevimab (may use				
150 mL	chloride infusion bag and administer as instructed below	2 vials of 2.5 mL OR 1 vial of 11.1 mL)				
250 mL		and inject into a prefilled 0.9% sodium chloride infusion bag and administer as instructed below				

^a 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab are added to the same infusion bag and administered together as a single intravenous infusion.

Administration by Intravenous Infusion

Casirivimab and imdevimab infusion solution should be administered by a qualified healthcare professional using aseptic technique.

- Gather the recommended materials for infusion:
 - o Polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE)-lined PVC, or polyurethane (PU) infusion set
 - o In-line or add-on 0.2 micron polyethersulfone (PES) filter
- Attach the infusion set to the intravenous bag.
- Prime the infusion set.
- Administer the entire infusion solution in the bag via pump or gravity through an intravenous line containing a sterile, in-line or add-on 0.2-micron polyethersulfone (PES) filter (see Table 1 and Table 2). Due to potential overfill of prefilled saline bags, the entire infusion solution in the bag should be administered to avoid underdosage.
- The prepared infusion solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of casirivimab and imdevimab injection with intravenous solutions and medications other than 0.9% Sodium Chloride Injection is not known.

- After infusion is complete, flush the tubing with 0.9% Sodium Chloride Injection to ensure delivery of the required dose.
- Discard unused product.
- Clinically monitor patients during administration and observe patients for at least 1 hour after infusion is complete.

Table 2: Recommended Administration Rate for Casirivimab and Imdevimab for Intravenous Infusion.

Size of Prefilled 0.9% Sodium Chloride Infusion Bag used	Maximum Infusion Rate	Minimum Infusion Time				
50 mL ^a	180 mL/hr	20 minutes				
100 mL	310 mL/hr	21 minutes				
150 mL	310 mL/hr	31 minutes				
250 mL	310 mL/hr	50 minutes				

^a The minimum infusion time for patients administered casirivimab and imdevimab together using the 50 mL prefilled 0.9% Sodium Chloride infusion bag must be at least 20 minutes to ensure safe use.

Preparation for Subcutaneous Injection

Remove the casirivimab and imdevimab vial(s) from refrigerated storage and allow to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes before preparation. **Do not expose to direct heat. Do not shake the vials.**

Inspect casirivimab and imdevimab vial(s) visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Should either be observed, the vial must be discarded and replaced with a new vial. The solution for each vial should be clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow.

- 1. 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab should be prepared using 4 syringes (Table 3). Obtain four 3 mL or 5 mL polypropylene Luer Lock syringes with luer connection and four 21-gauge 1½ inch transfer needles.
- 2. Withdraw 2.5 mL into each syringe (total of 4 syringes) (see Table 3). Prepare all 4 syringes at the same time.
- 3. Replace the 21-gauge transfer needle with a 25-gauge or 27-gauge needle for subcutaneous injection.
- 4. This product is preservative-free and therefore, the prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the prepared casirivimab and imdevimab syringes in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 4 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 total hours. If refrigerated, allow the syringes to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes prior to administration.

Table 3: Preparation of 600 mg of Casirivimab and 600 mg of Imdevimab for Subcutaneous Injections

Prepare 600 mg of Casirivimab	Preparation of 4 Syringes
and 600 mg of Imdevimab	

Using Casirivimab and Imdevimab Co-formulated Vial	Withdraw 2.5 mL solution per syringe into FOUR separate syringes.
Using Casirivimab and Imdevimab Individual Vials	 Casirivimab: Withdraw 2.5 mL solution per syringe into TWO separate syringes. Imdevimab: Withdraw 2.5 mL solution per syringe into TWO separate syringes.

Administration for Subcutaneous Injection

- For the administration of 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab, gather 4 syringes (see Table 3) and prepare for subcutaneous injections.
- Administer the subcutaneous injections consecutively, each at a different injection site, into the thigh, back of the upper arm, or abdomen, except for 2 inches (5 cm) around the navel. The waistline should be avoided.
- When administering the subcutaneous injections, it is recommended that providers use different quadrants of the abdomen or upper thighs or back of the upper arms to space apart each 2.5 mL subcutaneous injection of casirivimab and imdevimab. DO NOT inject into skin that is tender, damaged, bruised, or scarred.
- Clinically monitor patients after injections and observe patients for at least 1 hour.

Storage

Refrigerate unopened vials at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the individual original carton to protect from light. Do NOT freeze, shake, or expose to direct light.

Warnings

There are limited clinical data available for REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with REGEN-COV use.

Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Infusion-Related Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been observed with administration of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). If signs or symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue administration and initiate appropriate medications and/or supportive therapy.

Infusion-related reactions, occurring during the infusion and up to 24 hours after the infusion, have been observed with administration of REGEN-COV. These reactions may be severe or life-threatening.

Signs and symptoms of infusion-related reactions may include:

• fever, difficulty breathing, reduced oxygen saturation, chills, fatigue, arrythmia (e.g., atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), chest pain or discomfort, weakness, altered mental status, nausea, headache, bronchospasm, hypotension, hypertension, angioedema, throat irritation, rash including urticaria, pruritus, myalgia, vasovagal reactions (e.g., pre-syncope, syncope), dizziness, and diaphoresis.

Consider slowing or stopping the infusion and administer appropriate medications and/or supportive care if an infusion-related reaction occurs.

Hypersensitivity reactions occurring more than 24 hours after the infusion have also been reported with the use of REGEN-COV under Emergency Use Authorization.

Clinical Worsening After REGEN-COV Administration

Clinical worsening of COVID-19 after administration of REGEN-COV has been reported and may include signs or symptoms of fever, hypoxia or increased respiratory difficulty, arrythmia (e.g., atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), fatigue, and altered mental status. Some of these events required hospitalization. It is not known if these events were related to REGEN-COV use or were due to progression of COVID-19.

Limitations of Benefit and Potential for Risk in Patients with Severe COVID-19

Benefit of treatment with REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) has not been observed in patients hospitalized due to COVID-19. Monoclonal antibodies, such as REGEN-COV, may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients with COVID-19 requiring high flow oxygen or mechanical ventilation. Therefore, REGEN-COV is not authorized for use in patients [see Limitations of Authorized Use]:

- o who are hospitalized due to COVID-19, OR
- o who require oxygen therapy due to COVID-19, OR
- who require an increase in baseline oxygen flow rate due to COVID-19 in those on chronic oxygen therapy due to underlying non-COVID-19 related comorbidity.

Side Effects

Adverse events have been reported with REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) [see Full EUA Prescribing Information, Clinical Trials Experience (6.1)].

Additional adverse events associated with REGEN-COV, some of which may be serious, may become apparent with more widespread use.

INSTRUCTIONS FOR HEALTH CARE PROVIDERS

As the health care provider, you must communicate to your patient or parent/caregiver, as age appropriate, information consistent with the "Fact Sheet for Patients, Parents and

Caregivers" (and provide a copy of the Fact Sheet) prior to the patient receiving REGEN-COV (casirivimab and imdevimab), including:

- FDA has authorized the emergency use of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death [see Limitations of Authorized Use].
- The patient or parent/caregiver has the option to accept or refuse REGEN-COV.
- The significant known and potential risks and benefits of REGEN-COV, and the extent to which such risks and benefits are unknown.
- Information on available alternative treatments and the risks and benefits of those alternatives, including clinical trials.
- Patients treated with REGEN-COV should continue to self-isolate and use infection control measures (e.g., wear mask, isolate, social distance, avoid sharing personal items, clean and disinfect "high touch" surfaces, and frequent handwashing) according to CDC guidelines.

For information on clinical trials that are testing the use of REGEN-COV related to COVID-19, please see www.clinicaltrials.gov.

MANDATORY REQUIREMENTS FOR REGEN-COV UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION:

In order to mitigate the risks of using this unapproved product under EUA and to optimize the potential benefit of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, the following items are required. Use of REGEN-COV under this EUA is limited to the following (all requirements **must** be met):

- 1. Treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death [see Limitations of Authorized Use].
- 2. As the health care provider, communicate to your patient or parent/caregiver, as age appropriate, information consistent with the "Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers" prior to the patient receiving REGEN-COV. Health care providers (to the extent practicable given the circumstances of the emergency) must document in the patient's medical record that the patient/caregiver has been:
 - a. Given the "Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers",
 - b. Informed of alternatives to receiving REGEN-COV, and
 - c. Informed that REGEN-COV is an unapproved drug that is authorized for use under this Emergency Use Authorization.
- 3. Patients with known hypersensitivity to any ingredient of REGEN-COV must not receive REGEN-COV.
- 4. The prescribing health care provider and/or the provider's designee are/is responsible for mandatory reporting of all medication errors and serious adverse events* potentially related to REGEN-COV treatment within 7 calendar days from the onset of the event. The reports should include unique identifiers and the words

"REGEN-COV use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)" in the description section of the report.

- Submit adverse event reports to FDA MedWatch using one of the following methods:
 - Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm, or
 - o Complete and submit a postage-paid FDA Form 3500 (https://www.fda.gov/media/76299/download) and return by:
 - Mail to MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, or
 - Fax (1-800-FDA-0178), or
 - o Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form
 - Submitted reports should include in the field name, "Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error" a statement "REGEN-COV use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)."

*Serious Adverse Events are defined as:

- death:
- a life-threatening adverse event;
- inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions:
- a congenital anomaly/birth defect;
- a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.
- 5. The prescribing health care provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors following receipt of REGEN COV.

6. OTHER REPORTING REQUIREMENTS

- Healthcare facilities and providers must report therapeutics information and utilization data through HHS Protect, Teletracking or National Healthcare Safety Network (NHSN) as directed by the U.S. Department of Health and Human Services.
- In addition, please provide a copy of all FDA MedWatch forms to: Regeneron Pharmaceuticals, Inc

Fax: 1-888-876-2736

E-mail: medical.information@regeneron.com

Or call Regeneron Pharmaceuticals at 1-844-734-6643 to report adverse events.

APPROVED AVAILABLE ALTERNATIVES

There is no adequate, approved and available alternative to REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, for patients who have mild to moderate

COVID-19 who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. Additional information on COVID-19 treatments can be found at https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html. The health care provider should visit https://clinicaltrials.gov/ to determine whether the patient may be eligible for enrollment in a clinical trial.

AUTHORITY FOR ISSUANCE OF THE EUA

The Secretary of the Department of Health and Human Services (HHS) has declared a public health emergency that justifies the emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic. FDA has issued this EUA, requested by Regeneron Pharmaceuticals, Inc. for the <u>unapproved product</u>, REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. As a health care provider, you must comply with the mandatory requirements of the EUA (see above).

Although limited scientific information is available, based on the totality of the scientific evidence available to date, it is reasonable to believe that REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, may be effective for the treatment of COVID-19 in patients as specified in this Fact Sheet. You may be contacted and asked to provide information to help with the assessment of the use of the product during this emergency.

This EUA for REGEN-COV will end when the Secretary determines that the circumstances justifying the EUA no longer exist or when there is a change in the approval status of the product such that an EUA may no longer be needed.

CONTACT INFORMATION

For additional information visit www.REGENCOV.com
If you have questions, please contact Regeneron at 1-844-734-6643.

END SHORT VERSION FACT SHEET Long Version Begins on Next Page

-

¹ The health care provider should visit https://clinicaltrials.gov/ to determine whether there is an active clinical trial for the product in this disease/condition and whether enrollment of the patient(s) in a clinical trial is more appropriate than product use under this EUA.

FULL EUA PRESCRIBING INFORMATION

FULL EUA PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS* 1 AUTHORIZED USE 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

2.2 Dosage

2.3 Dose Adjustment in Specific Populations

2.4 Dose Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity including Anaphylaxis and Infusion-Related Reactions

5.2 Clinical Worsening After REGEN-COV Administration

5.3 Limitations of Benefit and Potential for Risk in Patients with Severe COVID-19

6 OVERALL SAFETY SUMMARY

6.1 Clinical Trials Experience

7 PATIENT MONITORING RECOMMENDATIONS

8 ADVERSE REACTIONS AND MEDICATION ERRORS

REPORTING REQUIREMENTS AND INSTRUCTIONS

9 OTHER REPORTING REQUIREMENTS

10 DRUG INTERACTIONS

11 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

11.1 Pregnancy

11.2 Lactation

11.3 Pediatric Use

11.4 Geriatric Use

11.5 Renal Impairment

11.6 Hepatic Impairment

11.7 Other Specific Populations

12 OVERDOSAGE

13 PRODUCT DESCRIPTION

14 CLINICAL PHARMACOLOGY

14.1 Mechanism of Action

14.2 Pharmacodynamics

14.3 Pharmacokinetics

15 MICROBIOLOGY

16 NONCLINICAL TOXICOLOGY

17 ANIMAL PHARMACOLOGIC AND EFFICACY DATA

18 CLINICAL TRIAL RESULTS AND SUPPORTING DATA FOR EUA

18.1 Mild to Moderate COVID-19 (COV-2067)

19 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

20 PATIENT COUNSELING INFORMATION

21 CONTACT INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

1 AUTHORIZED USE

REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, is authorized for use under an EUA for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) is not authorized for use in patients:
 - o who are hospitalized due to COVID-19, OR
 - o who require oxygen therapy due to COVID-19, OR
 - o who require an increase in baseline oxygen flow rate due to COVID-19 in those on chronic oxygen therapy due to underlying non-COVID-19 related comorbidity.
- Benefit of treatment with REGEN-COV has not been observed in patients hospitalized due to COVID-19. Monoclonal antibodies, such as REGEN-COV, may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients with COVID-19 requiring high flow oxygen or mechanical ventilation [see Warnings and Precautions (5.2)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

The optimal dosing regimen for treatment of COVID-19 has not yet been established. The recommended dosing regimen may be updated as data from clinical trials become available.

Patient Selection and Treatment Initiation

This section provides essential information on the unapproved product, REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) co-formulated product and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) supplied as individual vials to be administered together, for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death [see Limitations of Authorized Use].

The following medical conditions or other factors may place adults and pediatric patients (age 12-17 years and weighing at least 40 kg) at higher risk for progression to severe COVID-19:

- Older age (for example, age \geq 65 years of age)
- Obesity or being overweight (for example, BMI >25 kg/m², or if age 12-17, have BMI ≥85th percentile for their age and gender based on CDC growth charts, https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)
- Pregnancy
- Chronic kidney disease
- Diabetes
- Immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment
- Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension
- Chronic lung diseases (for example, chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate-to-severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis and pulmonary hypertension)
- Sickle cell disease
- Neurodevelopmental disorders (for example, cerebral palsy) or other conditions that confer medical complexity (for example, genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies)
- Having a medical-related technological dependence (for example, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation (not related to COVID 19))

Other medical conditions or factors (for example, race or ethnicity) may also place individual patients at high risk for progression to severe COVID-19 and authorization of REGEN-COV under the EUA is not limited to the medical conditions or factors listed above.

For additional information on medical conditions and factors associated with increased risk for progression to severe COVID-19, see the CDC website: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

2.2 Dosage

For Intravenous Infusion:

- Casirivimab and imdevimab solution co-formulated in a vial and in individual vials, including dose pack, must be diluted prior to intravenous administration.
- Administer 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab together as a single intravenous infusion via pump or gravity (see Table 1 and Table 2).
- Clinically monitor patients during infusion and observe patients for at least 1 hour after infusion is complete.

For Subcutaneous Injection:

- Administer 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab using the co-formulated vial or using the individual vials by subcutaneous injection (see Table 3).
- Clinically monitor patients after injections and observe patients for at least 1 hour.

Casirivimab and imdevimab should be given together as soon as possible after a positive viral test for SARS-CoV-2 and within 10 days of symptom onset.

2.3 Dose Adjustment in Specific Populations

Pregnancy or Lactation

No dosage adjustment is recommended in pregnant or lactating women [see Use in Specific Populations (11.1, 11.2)].

Pediatric Use

No dosage adjustment is recommended in pediatric patients who weigh at least 40 kg and are older than 12 years of age. REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) is not recommended for pediatric patients weighing less than 40 kg or those less than 12 years of age [see Use in Specific Populations (11.3)].

Renal Impairment

No dosage adjustment is recommended in patients with renal impairment [see Use in Specific Populations (11.5)].

2.4 Dose Preparation and Administration

There are TWO different formulations of REGEN-COV:

- Casirivimab and imdevimab co-formulated solution is available as two antibodies in a 1:1 ratio in a vial.
- Casirivimab and imdevimab available as individual antibody solutions in separate vials:
 - o supplied in individual vials, and

o dose pack. The dose pack contains individual vials of casirivimab and imdevimab, configurations that may vary in vial size, strength and appearance and are available in dose pack configurations that include 2, 5, and 8 cartons [see Full EUA Prescribing Information, How Supplied/Storage and Handling (19)].

Intravenous infusion is strongly recommended. Subcutaneous injection is an alternative route of administration when intravenous infusion is not feasible and would lead to delay in treatment.

- If either casirivimab or imdevimab in an 11.1 mL vial is available, you may prepare two doses of 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab simultaneously, either in intravenous bags or in syringes for subcutaneous injection. Discard any product remaining in the vial.
- Keep any unopened vials of casirivimab and imdevimab in their original carton in the refrigerator.
- Unopened vials may be used to prepare an additional dose.

There are differences in the way the two formulations are prepared. Carefully follow the preparation procedures below.

Preparation for Intravenous Infusion

The preferred route of administration for casirivimab and imdevimab is by intravenous infusion after dilution.

Casirivimab and imdevimab solution for intravenous infusion should be prepared by a qualified healthcare professional using aseptic technique:

- 1. Remove the casirivimab and imdevimab vials from refrigerated storage and allow to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes before preparation. **Do not expose to direct heat. Do not shake the vials**.
- 2. Inspect casirivimab and imdevimab vials visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Should either be observed, the vial must be discarded and replaced with a new vial.
 - The solution for each vial should be clear to slightly opalescent, colorless to pale vellow.
- 3. Obtain a prefilled intravenous infusion bag containing either 50 mL, 100 mL, 150 mL, or 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection.
- 4. Withdraw the appropriate amount of casirivimab and imdevimab from each respective vial(s) and inject into a prefilled infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection (see Table 1).
- 5. Gently invert infusion bag by hand approximately 10 times to mix. **Do not shake**.
- 6. This product is preservative-free and therefore, the diluted infusion solution should be administered immediately (see Table 2).

• If immediate administration is not possible, store the diluted casirivimab and imdevimab infusion solution in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 36 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 hours. If refrigerated, allow the infusion solution to equilibrate to room temperature for approximately 30 minutes prior to administration.

Table 1: Recommended Dilution Instructions for 600 mg of Casirivimab and 600 mg of Imdevimab for Intravenous Infusion

Size of Prefilled 0.9% Sodium Chloride Infusion Bag	Preparing Using Co-Formulated Casirivimab and Imdevimab Vial	Preparing Casirivimab and Imdevimab Using Individual Vials ^a
50 mL		Add: • 5 mL of casirivimab (may use 2 vials of 2.5
100 mL	Add 10 mL of co-formulated casirivimab and imdevimab (1	mL OR 1 vial of 11.1 mL) and • 5 mL of imdevimab
150 mL	vial) into a prefilled 0.9% sodium chloride infusion bag and administer as instructed below	(may use 2 vials of 2.5 mL OR 1 vial of 11.1 mL)
250 mL		and inject into a prefilled 0.9% sodium chloride infusion bag and administer as instructed below

^a 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab are added to the same infusion bag and administered together as a single intravenous infusion.

Administration by Intravenous Infusion

Casirivimab and imdevimab infusion solution should be administered by a qualified healthcare professional using aseptic technique.

- Gather the recommended materials for infusion:
 - o Polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE)-lined PVC, or polyurethane (PU) infusion set
 - o In-line or add-on 0.2 micron polyethersulfone (PES) filter
- Attach the infusion set to the intravenous bag.
- Prime the infusion set.
- Administer the entire infusion solution in the bag via pump or gravity through an intravenous line containing a sterile, in-line or add-on 0.2-micron polyethersulfone (PES) filter (see Table 1 and Table 2). Due to potential overfill of prefilled saline bags, the entire infusion solution in the bag should be administered to avoid underdosage.

- The prepared infusion solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of casirivimab and imdevimab injection with intravenous solutions and medications other than 0.9% Sodium Chloride Injection is not known.
- After infusion is complete, **flush the tubing** with 0.9% Sodium Chloride Injection to ensure delivery of the required dose.
- Discard unused product.
- Clinically monitor patients during administration and observe patients for at least 1 hour after infusion is complete.

Table 2: Recommended Administration Rate for Casirivimab and Imdevimab for Intravenous Infusion.

Size of Prefilled 0.9% Sodium Chloride Infusion Bag used	Maximum Infusion Rate	Minimum Infusion Time				
50 mL ^a	180 mL/hr	20 minutes				
100 mL	310 mL/hr	21 minutes				
150 mL	310 mL/hr	31 minutes				
250 mL	310 mL/hr	50 minutes				

^a The minimum infusion time for patients administered casirivimab and imdevimab together using the 50 mL prefilled 0.9% Sodium Chloride infusion bag must be at least 20 minutes to ensure safe use.

Preparation for Subcutaneous Injection

Remove the casirivimab and imdevimab vial(s) from refrigerated storage and allow to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes before preparation. **Do not expose to direct heat. Do not shake the vials.**

Inspect casirivimab and imdevimab vial(s) visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Should either be observed, the vial must be discarded and replaced with a new vial. The solution for each vial should be clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow.

- 1. 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab should be prepared using 4 syringes (Table 3). Obtain four 3 mL or 5 mL polypropylene Luer Lock syringes with luer connection and four 21-gauge 1½ inch transfer needles.
- 2. Withdraw 2.5 mL into each syringe (total of 4 syringes) (see Table 3). Prepare all 4 syringes at the same time.
- 3. Replace the 21-gauge transfer needle with a 25-gauge or 27-gauge needle for subcutaneous injection.
- 4. This product is preservative-free and therefore, the prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the prepared casirivimab and imdevimab syringes in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 4 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 total hours. If refrigerated, allow the syringes to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes prior to administration.

Table 3: Preparation of 600 mg of Casirivimab and 600 mg of Imdevimab for Subcutaneous Injections

Prepare 600 mg of Casirivimab and 600 mg of Imdevimab	Preparation of 4 Syringes
Using Casirivimab and Imdevimab Co-formulated Vial	Withdraw 2.5 mL solution per syringe into FOUR separate syringes.
Using Casirivimab and Imdevimab Individual Vials	 Casirivimab: Withdraw 2.5 mL solution per syringe into TWO separate syringes. Imdevimab: Withdraw 2.5 mL solution per syringe into TWO separate syringes.
	For total of 4 syringes.

Administration for Subcutaneous Injection

- For the administration of 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab, gather 4 syringes (see Table 3) and prepare for subcutaneous injections.
- Administer the subcutaneous injections consecutively, each at a different injection site, into the thigh, back of the upper arm, or abdomen, except for 2 inches (5 cm) around the navel. The waistline should be avoided.
- When administering the subcutaneous injections, it is recommended that providers use different quadrants of the abdomen or upper thighs or back of the upper arms to space apart each 2.5 mL subcutaneous injection of casirivimab and imdevimab. DO NOT inject into skin that is tender, damaged, bruised, or scarred.
- Clinically monitor patients after injections and observe patients for at least 1 hour.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) is available as:

- 1. A single vial which contains two antibodies co-formulated in a 1:1 ratio of casirivimab and imdevimab. Co-formulated casirivimab and imdevimab is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution available as:
 - Injection: 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab per 10 mL (60 mg/60 mg per mL) in a single-dose vial
- 2. Individual antibody solutions in separate vials, which may be supplied in separate cartons or as dose pack.

- Casirivimab is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale vellow solution available as:
 - Injection: 300 mg/2.5 mL (120 mg/mL) or 1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) in a single-dose vial
- Imdevimab is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution available as:
 - Injection: 300 mg/2.5 mL (120 mg/mL) or 1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) in a single-dose vial
- Each REGEN-COV dose pack contains 1,200 mg of casirivimab [REGN10933] and 1,200 mg of imdevimab [REGN10987] [see How Supplied/Storage and Handling (19)]. Casirivimab and imdevimab vial labels and carton labeling may instead be labeled REGN10933 and REGN10987, respectively.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

There are limited clinical data available for REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with REGEN-COV use.

5.1 Hypersensitivity including Anaphylaxis and Infusion-Related Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with administration of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). If signs or symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue administration and initiate appropriate medications and/or supportive care.

Infusion-related reactions, occurring during the infusion and up to 24 hours after the infusion, have been observed with administration of REGEN-COV. These reactions may be severe or life threatening.

Signs and symptoms of infusion related reactions may include:

• fever, difficulty breathing, reduced oxygen saturation, chills, nausea, arrythmia (e.g., atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), chest pain or discomfort, weakness, altered mental status, headache, bronchospasm, hypotension, hypertension, angioedema, throat irritation, rash including urticaria, pruritus, myalgia, vasovagal reactions (e.g., presyncope, syncope), dizziness, fatigue, and diaphoresis [see Overall Safety Summary (6.1)].

If an infusion-related reaction occurs, consider slowing or stopping the infusion and administer appropriate medications and/or supportive care.

Hypersensitivity reactions occurring more than 24 hours after the infusion have also been reported with the use of REGEN-COV under Emergency Use Authorization.

5.2 Clinical Worsening After REGEN-COV Administration

Clinical worsening of COVID-19 after administration of REGEN-COV has been reported and may include signs or symptoms of fever, hypoxia or increased respiratory difficulty, arrythmia (e.g., atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), fatigue, and altered mental status. Some of these events required hospitalization. It is not known if these events were related to REGEN-COV use or were due to progression of COVID-19.

5.3 Limitations of Benefit and Potential for Risk in Patients with Severe COVID-19

Benefit of treatment with REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) has not been observed in patients hospitalized due to COVID-19. Monoclonal antibodies, such as REGEN-COV, may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients with COVID-19 requiring high flow oxygen or mechanical ventilation. Therefore, REGEN-COV is not authorized for use in patients [see Limitations of Authorized Use]:

- who are hospitalized due to COVID-19, OR
- who require oxygen therapy due to COVID-19, OR
- who require an increase in baseline oxygen flow rate due to COVID-19 in those on chronic oxygen therapy due to underlying non-COVID-19 related comorbidity.

6 OVERALL SAFETY SUMMARY

6.1 Clinical Trials Experience

Overall, more than 9,000 subjects have been exposed to intravenous REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) in clinical trials in hospitalized and non-hospitalized subjects.

The safety of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) is based on analyses from, COV-2067, a Phase 1/2/3 trial of 6,311 ambulatory (non-hospitalized) subjects with COVID-19. This is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in subjects with mild to moderate COVID-19 who had a sample collected for the first positive SARS-CoV-2 viral infection determination within 3 days prior to the start of the infusion. In the phase 3 portion of the trial, subjects were treated with a single intravenous infusion of 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab (n=827), or 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab (n=1,012), or placebo (n=1,849), or 4,000 mg of casirivimab and 4,000 mg of casirivimab and 4,000 mg of imdevimab and 4,000 mg of imdevimab is no longer authorized under this EUA [see Clinical Trial Results and Supporting Data for EUA (18)].

In pooled phase 1/2/3 analysis, infusion-related reactions (adverse event assessed as causally related by the investigator) of grade 2 or higher severity have been observed in 10/4,206 (0.2%) of those who received REGEN-COV at the authorized dose or a higher dose [see Warnings and Precautions (5.1)].

Overall, in Phase 1/2/3, three subjects receiving the 8,000 mg dose of REGEN-COV, and one subject receiving the 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab infusion-related reactions (urticaria, pruritus, flushing, pyrexia, shortness of breath, chest tightness, nausea, vomiting, rash) which resulted in permanent discontinuation of the infusion. All events resolved [see Warnings and Precautions (5.1)].

Anaphylactic reactions have been reported in the clinical program in subjects receiving REGEN-COV. The events began within 1 hour of completion of the infusion, and in at least one case required treatment including epinephrine. The events resolved.

The safety with subcutaneous administration is based on analysis from HV-2093, a randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety and pharmacokinetic profile in healthy volunteer adult subjects. Subjects were randomized 3:1 to REGEN-COV (n=729) or placebo (n=240). Injection site reactions were observed in 12% and 4% of subjects following single dose administration in the casirivimab and imdevimab, and placebo arms respectively; the remaining safety findings with subcutaneous administration in the casirivimab and imdevimab arm were similar to the safety findings observed with intravenous administration in COV-2067.

7 PATIENT MONITORING RECOMMENDATIONS

Clinically monitor patients during infusion and observe patients for at least 1 hour after intravenous infusion or subcutaneous dosing is complete [see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Trials Experience (6.1)].

8 ADVERSE REACTIONS AND MEDICATION ERRORS REPORTING REQUIREMENTS AND INSTRUCTIONS

Clinical trials evaluating the safety of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) are ongoing [see Overall Safety Summary (6)].

Completion of an FDA MedWatch Form to report all medication errors and serious adverse events* occurring during REGEN-COV use and considered to be potentially related to REGEN-COV is mandatory and must be done by the prescribing healthcare provider and/or the provider's designee. These adverse events must be reported within 7 calendar days from the onset of the event:

*Serious Adverse Events are defined as:

- death;
- a life-threatening adverse event;
- inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;

- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- a congenital anomaly/birth defect;
- a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

If a serious and unexpected adverse event occurs and appears to be associated with the use of REGEN-COV, the prescribing health care provider and/or the provider's designee should complete and submit a MedWatch form to FDA using one of the following methods:

- Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm, or
- Complete and submit a postage-paid FDA Form 3500 (https://www.fda.gov/media/76299/download) and return by:
 - o Mail to MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, or
 - o Fax (1-800-FDA-0178), or
- Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form

IMPORTANT: When reporting adverse events or medication errors to MedWatch, please complete the entire form with detailed information. It is important that the information reported to FDA be as detailed and complete as possible. Information to include:

- Patient demographics (e.g., patient initials, date of birth)
- Pertinent medical history
- Pertinent details regarding admission and course of illness
- Concomitant medications
- Timing of adverse event(s) in relationship to administration of REGEN-COV
- Pertinent laboratory and virology information
- Outcome of the event and any additional follow-up information if it is available at the time of the MedWatch report. Subsequent reporting of follow-up information should be completed if additional details become available.

The following steps are highlighted to provide the necessary information for safety tracking:

- 1. In section A, box 1, provide the patient's initials in the Patient Identifier
- 2. In section A, box 2, provide the patient's date of birth or age
- 3. In section B, box 5, description of the event:
 - a. Write "REGEN-COV use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)" as the first line
 - b. Provide a detailed report of medication error and/or adverse event. It is important to provide detailed information regarding the patient and adverse event/medication error for ongoing safety evaluation of this unapproved drug. Please see information to include listed above.
- 4. In section G, box 1, name and address:
 - a. Provide the name and contact information of the prescribing health care provider or institutional designee who is responsible for the report
 - b. Provide the address of the treating institution (NOT the health care provider's office address).

9 OTHER REPORTING REQUIREMENTS

Healthcare facilities and providers must report therapeutics information and utilization data through HHS Protect, Teletracking or National Healthcare Safety Network (NHSN) as directed by the U.S. Department of Health and Human Services.

In addition, please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc

Fax: 1-888-876-2736

E-mail: medical.information@regeneron.com

Or call Regeneron Pharmaceuticals at 1-844-734-6643 to report adverse events.

10 DRUG INTERACTIONS

REGEN-COV consists of 2 monoclonal antibodies (mAbs), casirivimab and imdevimab, which are not renally excreted or metabolized by cytochrome P450 enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are renally excreted or that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes are unlikely.

11 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

11.1 Pregnancy

Risk Summary

There are insufficient data to evaluate a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) should only be used during pregnancy if the potential benefit outweighs the potential risk for the mother and the fetus.

Nonclinical reproductive toxicity studies have not been conducted with casirivimab and imdevimab. In a tissue cross-reactivity study with casirivimab and imdevimab using human fetal tissues, no binding of clinical concern was detected. Human immunoglobulin G1 (IgG1) antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, casirivimab and imdevimab have the potential to be transferred from the mother to the developing fetus. It is unknown whether the potential transfer of casirivimab and imdevimab provides any treatment benefit or risk to the developing fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

11.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of casirivimab and/or imdevimab in human milk or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) and any potential adverse effects on the breastfed child from REGEN-COV or from the underlying maternal condition. Breastfeeding individuals with COVID-19 should follow practices according to clinical guidelines to avoid exposing the infant to COVID-19.

11.3 Pediatric Use

REGEN-COV is not authorized for use in pediatric patients under 12 years of age or weighing less than 40 kg. The safety and effectiveness of casirivimab and imdevimab are being assessed in pediatric and adolescent patients in an ongoing clinical trial. The recommended dosing regimen is expected to result in comparable serum exposures of casirivimab and imdevimab in patients 12 years of age and older and weighing at least 40 kg as observed in adults, since adults with similar body weight have been included in Trials COV-2067 and HV-2093.

11.4 Geriatric Use

Of the 4,567 subjects with SARS-CoV-2 infection randomized in Trial COV-2067, 14% were 65 years or older, and 4% were 75 years of age or older. Of the 974 subjects randomized in Trial HV-2093, 13% were 65 years or older and 2% were 75 years of age or older. The difference in pharmacokinetics (PK) of casirivimab and imdevimab in geriatric patients compared to younger patients is unknown [see Clinical Trial Results and Supporting Data for EUA (18.1)].

11.5 Renal Impairment

Casirivimab and imdevimab are not eliminated intact in the urine, thus renal impairment is not expected to affect the exposure of casirivimab and imdevimab.

11.6 Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on PK of casirivimab and imdevimab is unknown.

11.7 Other Specific Populations

The effect of other covariates (e.g., sex, race, body weight, disease severity) on PK of casirivimab and imdevimab is unknown.

12 OVERDOSAGE

Doses up to 8,000 mg (4,000 mg each of casirivimab and imdevimab, greater than 3 times the recommended dose) have been administered in clinical trials without dose-limiting toxicity. Treatment of overdose should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with REGEN-COV (casirivimab and imdevimab).

13 PRODUCT DESCRIPTION

Casirivimab, a human immunoglobulin G-1 (IgG1) monoclonal antibody (mAb), is a covalent heterotetramer consisting of 2 heavy chains and 2 light chains produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cell suspension culture and has an approximate molecular weight of 145.23 kDa.

Casirivimab injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent and colorless to pale yellow solution in a single-dose vial for intravenous infusion after dilution available as a 300 mg/2.5 mL (120 mg/mL) or 1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) solution and must be administered with imdevimab. The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

- Casirivimab: Each 2.5 mL of solution contains 300 mg of casirivimab, L-histidine (1.9 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (2.7 mg), polysorbate 80 (2.5 mg), sucrose (200 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.0.
- Casirivimab: Each 11.1 mL of solution contains 1,332 mg of casirivimab, L-histidine (8.3 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (12.1 mg), polysorbate 80 (11.1 mg), sucrose (888 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.0.

Imdevimab, a human IgG1 mAb, is a covalent heterotetramer consisting of 2 heavy chains and 2 light chains produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cell suspension culture and has an approximate molecular weight of 144.14 kDa.

Imdevimab injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent and colorless to pale yellow solution in a single-dose vial for intravenous infusion after dilution available as a 300 mg/2.5 mL (120 mg/mL) or 1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) solution and must be administered with casirivimab. The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

- Imdevimab: Each 2.5 mL of solution contains 300 mg of imdevimab, L-histidine (1.9 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (2.7 mg), polysorbate 80 (2.5 mg), sucrose (200 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.0.
- Imdevimab: Each 11.1 mL of solution contains 1,332 mg of imdevimab, L-histidine (8.3 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (12.1 mg), polysorbate 80 (11.1 mg), sucrose (888 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.0.

REGEN-COV (casirivimab and imdevimab solution) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, and colorless to pale yellow solution, in a single-dose vial for intravenous infusion after dilution. The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

• Each 10 mL of solution contains 600 mg of casirivimab, 600 mg of imdevimab, L-histidine (7.4 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (10.9 mg), polysorbate 80 (10.0 mg), sucrose (800 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.0.

14 CLINICAL PHARMACOLOGY

14.1 Mechanism of Action

Casirivimab (IgG1 κ) and imdevimab (IgG1 λ) are two recombinant human mAbs which are unmodified in the Fc regions. Casirivimab and imdevimab bind to non-overlapping epitopes of the spike protein receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 with dissociation constants $K_D = 45.8$ pM and 46.7 pM, respectively. Casirivimab, imdevimab and casirivimab and imdevimab together blocked RBD binding to the human ACE2 receptor with IC50 values of 56.4 pM, 165 pM and 81.8 pM, respectively [see Microbiology/Resistance Information (15)].

14.2 Pharmacodynamics

Trial COV-2067 evaluated REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) with doses of up to 6.66 times the recommended dose (600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab; 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab; 4,000 mg of casirivimab and 4,000 mg of imdevimab) in ambulatory patients with COVID-19. A flat dose-response relationship for efficacy was identified for REGEN-COV at all doses, based on viral load and clinical outcomes. Similar reductions in viral load (log10 copies/mL) were observed in subjects for the (600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab) intravenous and (600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab) subcutaneous doses; however, only limited clinical outcome data are available for the subcutaneous route of administration for the treatment of symptomatic patients.

14.3 Pharmacokinetics

Both casirivimab and imdevimab exhibited linear and dose-proportional pharmacokinetics (PK) between (600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab) to (4,000 mg of casirivimab and 4,000 mg of imdevimab) doses of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) following intravenous administration of single dose. A summary of PK parameters after a single (600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab) intravenous dose, for each antibody is provided in Table 4.

Table 4: Summary of PK Parameters for Casirivimab and Imdevimab After a Single 600 mg of Casirivimab and 600 mg of Imdevimab Intravenous Dose of REGEN-COV in Study COV-2067

PK Parameter ¹ Casirivimab	Imdevimab
---------------------------------------	-----------

C _{eoi} (mg/L) ²	192 (80.9)	198 (84.8)
C ₂₈ (mg/L) ³	46.2 (22.3)	38.5 (19.7)

¹ Mean (SD)

A summary of PK parameters after a single 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab subcutaneous dose is shown in Table 5.

Table 5: Summary of PK Parameters for Casirivimab and Imdevimab After a Single 600 mg of Casirivimab and 600 mg of Imdevimab Subcutaneous Dose of REGEN-COV

PK Parameter ^{1,5}	Casirivimab	Imdevimab
C _{max} (mg/L)	55.6 (22.2)	52.7 (22.5)
t _{max} (day) ²	8.00 (4.00, 87.0)	7.00 (4.00, 15.0)
AUC ₀₋₂₈ (mg•day/L)	1060 (363)	950 (362)
AUC _{inf} (mg•day/L) ³	2580 (1349)	1990 (1141)
C ₂₈ (mg/L) ⁴	30.7 (11.9)	24.8 (9.58)
Half-life (day)	31.8 (8.35)	26.9 (6.80)

¹ Mean (SD)

Specific Populations

The effect of different covariates (e.g., age, sex, race, body weight, disease severity, hepatic impairment) on the PK of casirivimab and imdevimab is unknown. Renal impairment is not expected to impact the PK of casirivimab and imdevimab, since mAbs with molecular weight >69 kDa are known not to undergo renal elimination. Similarly, dialysis is not expected to impact the PK of casirivimab and imdevimab.

² concentration at end of 1-hour infusion

³ observed concentration 28 days after dosing, i.e., on day 29, as defined in the protocol

² Median (range)

³ Value reported for subjects with %AUC_{inf} extrapolated <20%

⁴ Observed concentration 28 days after dosing, i.e., on day 29

⁵ Mean (SD) concentration at 24 hours (C_{24}) of casirivimab and imdevimab in serum with 1200 SC dosing, 22.5 (11.0) mg/L and 25.0 (16.4) mg/L, respectively

Drug-Drug Interactions

Casirivimab and imdevimab are mAbs which are not renally excreted or metabolized by cytochrome P450 enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are renally excreted or that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes are unlikely [see Drug Interactions (10)].

15 MICROBIOLOGY/RESISTANCE INFORMATION

Antiviral Activity

In a SARS-CoV-2 virus neutralization assay in Vero E6 cells, casirivimab, imdevimab, and casirivimab and imdevimab together neutralized SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) with EC50 values of 37.4 pM (0.006 μ g/mL), 42.1 pM (0.006 μ g/mL), and 31.0 pM (0.005 μ g/mL) respectively.

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) were assessed using Jurkat target cells expressing SARS-CoV-2 spike protein. Casirivimab, imdevimab and casirivimab and imdevimab together mediated ADCC with human natural killer (NK) effector cells. Casirivimab, imdevimab and casirivimab and imdevimab together mediated ADCP with human macrophages. Casirivimab, imdevimab and casirivimab and imdevimab together did not mediate complement-dependent cytotoxicity in cell-based assays.

Antibody Dependent Enhancement (ADE) of Infection

The potential of casirivimab and of imdevimab to mediate viral entry was assessed in immune cell lines co-incubated with recombinant vesicular stomatitis virus (VSV) virus-like particles (VLP) pseudotyped with SARS-CoV-2 spike protein at concentrations of mAb(s) down to approximately 10-fold below the respective neutralization EC₅₀ values. Casirivimab and imdevimab together and imdevimab alone, but not casirivimab alone, mediated entry of pseudotyped VLP into FcγR2⁺ Raji and FcγR1⁺/FcγR2⁺ THP1 cells (maximum infection in total cells of 1.34% and 0.24%, respectively, for imdevimab; 0.69% and 0.06%, respectively for casirivimab and imdevimab together), but not any other cell lines tested (IM9, K562, Ramos and U937 cells).

Antiviral Resistance

There is a potential risk of treatment failure due to the development of viral variants that are resistant to casirivimab and imdevimab administered together. Prescribing healthcare providers should consider the prevalence of SARS-CoV-2 variants in their area, where data are available, when considering treatment options.

Escape variants were identified following two passages in cell culture of recombinant VSV encoding SARS-CoV-2 spike protein in the presence of casirivimab or imdevimab individually, but not following two passages in the presence of casirivimab and imdevimab together. Variants

which showed reduced susceptibility to casirivimab alone included those with spike protein amino acid substitutions K417E (182-fold), K417N (7-fold), K417R (61-fold), Y453F (>438-fold), L455F (80-fold), E484K (25-fold), F486V (>438-fold) and Q493K (>438-fold). Variants which showed reduced susceptibility to imdevimab alone included substitutions K444N (>755-fold), K444Q (>548-fold), K444T (>1,033-fold), and V445A (548-fold). Casirivimab and imdevimab together showed reduced susceptibility to variants with K444T (6-fold) and V445A (5-fold) substitutions.

In neutralization assays using VSV VLP pseudotyped with spike protein variants identified in circulating SARS-CoV-2, variants with reduced susceptibility to casirivimab alone included those with E406D (51-fold), V445T (107-fold), E484Q (19-fold), G485D (5-fold), G476S (5-fold), F486L (61-fold), F486S (>715-fold), Q493E (446-fold), Q493R (70-fold), and S494P (5-fold) substitutions, and variants with reduced susceptibility to imdevimab alone included those with P337L (5-fold), N439K (463-fold), N439V (4-fold), N440K (28-fold), K444L (153-fold), K444M (1,577-fold), G446V (135-fold), N450D (9-fold), Q493R (5-fold), Q498H (17-fold), P499S (206-fold) substitutions. The G476D substitution had an impact (4-fold) on casirivimab and imdevimab together.

Casirivimab and imdevimab individually and together retained neutralization activity against pseudotyped VLP expressing all spike protein substitutions found in the B.1.1.7 lineage (UK origin) and against pseudotyped VLP expressing only N501Y found in B.1.1.7 and other circulating lineages (Table 6). Casirivimab and imdevimab together retained neutralization activity against pseudotyped VLP expressing all spike protein substitutions, or individual substitutions K417N, E484K or N501Y, found in the B.1.1351 lineage (South Africa origin), and all spike protein substitutions or key substitutions K417T+E484K, found in the P.1 lineage (Brazil origin), although casirivimab alone, but not imdevimab, had reduced activity against pseudotyped VLP expressing K417N or E484K, as indicated above. The E484K substitution is also found in the B.1.526 lineage (New York origin). Casirivimab and imdevimab, individually and together, retained neutralization activity against the L452R substitution found in the B.1.427/B.1.429 lineages (California origin). Casirivimab and imdevimab, individually and together, retained neutralization activity against pseudotyped VLP expressing L452R+K478T substitutions found in the B.1.617.2 lineage (India origin). Casirivimab and imdevimab together retained neutralization activity against pseudotyped VLP expressing L452R+E484Q substitutions, found in the B.1.617.1/B.1.617.3 lineages (India origin), although casirivimab alone, but not imdevimab, had reduced activity against pseudotyped VLP expressing E484Q, as indicated above.

Table 6: Pseudotyped Virus-Like Particle Neutralization Data for SARS-CoV-2 Variant Substitutions with Casirivimab and Imdevimab Together

Lineage with Spike Protein	Key Substitutions Tested	Fold Reduction in
Substitution		Susceptibility
B.1.1.7 (UK origin)	N501Y ^a	no change ^d
B.1.351 (South Africa origin)	K417N, E484K, N501Y ^b	no change ^d
P.1 (Brazil origin)	$K417T + E484K^{c}$	no change ^d
B.1.427/B.1.429 (California origin)	L452R	no change ^d
B.1.526 (New York origin) ^e	E484K	no change ^d

B.1.617.1/B.1.617.3 (India origin)	L452R+E484Q	no change ^d
B.1.617.2 (India origin)	L452R+K478T	no change ^d

^a Pseudotyped VLP expressing the entire variant spike protein was tested. The following changes from wild-type spike protein are found in the variant: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

It is not known how pseudotyped VLP data correlate with clinical outcomes.

In clinical trial COV-2067, interim data indicated only one variant (G446V) occurring at an allele fraction ≥15%, which was detected in 3/66 subjects who had nucleotide sequencing data, each at a single time point (two at baseline in subjects from placebo and 2,400 mg casirivimab and imdevimab groups, and one at Day 25 in a subject from the 8,000 mg casirivimab and imdevimab group). The G446V variant had reduced susceptibility to imdevimab of 135-fold compared to wild-type in a pseudotyped VSV VLP neutralization assay but retained susceptibility to casirivimab alone and casirivimab and imdevimab together.

It is possible that resistance-associated variants to casirivimab and imdevimab together could have cross-resistance to other mAbs targeting the receptor binding domain of SARS-CoV-2. The clinical impact is not known.

<u>Immune Response Attenuation</u>

There is a theoretical risk that antibody administration may attenuate the endogenous immune response to SARS-CoV-2 and make patients more susceptible to re-infection.

16 NONCLINICAL TOXICOLOGY

Carcinogenicity, genotoxicity, and reproductive toxicology studies have not been conducted with casirivimab and imdevimab.

In a toxicology study in cynomolgus monkeys, casirivimab and imdevimab had no adverse effects when administered intravenously. Non-adverse liver findings (minor transient increases in AST and ALT) were observed.

In tissue cross-reactivity studies with casirivimab and imdevimab using human adult and fetal tissues, no binding of clinical concern was detected.

17 ANIMAL PHARMACOLOGIC AND EFFICACY DATA

Casirivimab and imdevimab administered together has been assessed in rhesus macaque and Syrian golden hamster treatment models of SARS-CoV-2 infection. Therapeutic administration of casirivimab and imdevimab together at 25 mg/kg or 150 mg/kg into rhesus macaques (n=4 for

b Pseudotyped VLP expressing the entire variant spike protein was tested. The following changes from wild-type spike protein are found in the variant: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudotyped VLP expressing the entire variant spike protein was tested. The following changes from wild-type spike protein are found in the variant: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d No change: ≤2-fold reduction in susceptibility.

e Not all isolates of the New York lineage harbor the E484K substitution (as of February 2021).

each dosing group) 1-day post infection resulted in approximately 1-2 log₁₀ reductions in genomic and sub-genomic viral RNA in nasopharyngeal swabs and oral swabs at Day 4 post-challenge in most animals, and reduced lung pathology relative to placebo-treated animals. Therapeutic administration of casirivimab and imdevimab together at 5 mg/kg and 50 mg/kg doses to hamsters 1-day post infection resulted in reduced weight loss relative to placebo treated animals, but had no clear effects on viral load in lung tissue. The applicability of these findings to a clinical setting is not known.

18 CLINICAL TRIAL RESULTS AND SUPPORTING DATA FOR EUA

18.1 Mild to Moderate COVID-19 (COV-2067)

The data supporting this EUA are based on the analysis of Phase 1/2/3 from trial, COV-2067 (NCT04425629). This is a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) for the treatment of subjects with mild to moderate COVID-19 (subjects with COVID-19 symptoms who are not hospitalized). Cohort 1 enrolled adult subjects who were not hospitalized and had 1 or more COVID-19 symptoms that were at least mild in severity. Treatment was initiated within 3 days of obtaining a positive SARS-CoV-2 viral infection determination. Subjects in the Phase 3 primary efficacy analysis met the criteria for high risk for progression to severe COVID-19, as shown in Section 2.

In the Phase 3 trial, 4,567 subjects with at least one risk factor for severe COVID-19 were randomized to a single intravenous infusion of 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab (n=838), 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab (n=1,529), 4,000 mg of casirivimab and 4,000 mg of imdevimab (n=700), or placebo (n=1,500) groups. The two REGEN-COV doses at the start of Phase 3 were 4,000 mg and 1,200 mg of each component; however, based on Phase 1/2 efficacy analyses showing that the 4,000 mg and 1,200 mg doses of each component were similar, the Phase 3 portion of the protocol was amended to compare 1,200 mg dose of each component vs. placebo and 600 mg dose of each component vs. placebo. Comparisons were between subjects randomized to the specific REGEN-COV dose and subjects who were concurrently randomized to placebo.

At baseline, in all randomized subjects with at least one risk factor, the median age was 50 years (with 13% of subjects ages 65 years or older), 52% of the subjects were female, 84% were White, 36% were Hispanic or Latino, and 5% were Black or African American. In subjects with available baseline symptom data, 15% had mild symptoms, 42% had moderate, 42% had severe symptoms, and 2% reported no symptoms at baseline; the median duration of symptoms was 3 days; mean viral load was 6.2 log 10 copies/mL at baseline. The baseline demographics and disease characteristics were well balanced across the casirivimab and imdevimab and placebo treatment groups.

The primary endpoint was the proportion of subjects with ≥1 COVID-19-related hospitalization or all-cause death through Day 29, in subjects with a positive SARS-CoV-2 RT-qPCR result from nasopharyngeal (NP) swab at randomization, and with at least one risk factor for severe COVID-19, i.e., the modified full analysis set (mFAS). In the mFAS, events (COVID-19-related hospitalization or all-cause death through Day 29) occurred in 7 (1.0%) subjects treated with 600

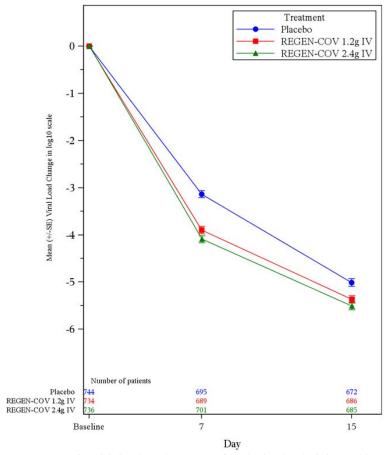
mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab compared to 24 (3%) subjects concurrently randomized to placebo, demonstrating a 70% reduction in COVID-19-related hospitalization or all-cause death compared to placebo (p=0.0024). Events occurred in 18 (1.3%) subjects treated with 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab compared to 62 (5%) subjects concurrently randomized to placebo, demonstrating a 71% reduction compared to placebo (REGEN-COV 1% vs placebo 5%, p<0.0001). In the 1,200 mg analysis, there was 1 death each in the REGEN-COV and placebo arm (p=1.0); and in 2,400 mg analysis, there were 1 and 3 deaths, respectively, in the REGEN-COV and placebo arms (p=0.3721). Overall, similar effects were observed for 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab and 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab doses, indicating the absence of a dose effect; therefore the 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab dose is authorized and the 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab dose is no longer authorized under this EUA (See Table 7). Results were consistent across subgroups of patients defined by nasopharyngeal viral load >106 copies/mL at baseline or serologic status.

Table 7: Proportion of subjects with ≥1 COVID-19-related hospitalization or all-cause death through day 29

	600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab (intravenous)	Placebo	1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab (intravenous)	Placebo
	n=736	n=748	n=1,355	n=1,341
# of subjects with at least 1 event (COVID- 19-related hospitalization or all- cause death)	7 (1.0%)	24 (3.2%)	18 (1.3%)	62 (4.6%)
Risk reduction	70° (p=0.0			% 0001)

Treatment with REGEN-COV resulted in a statistically significant reduction in the LS mean viral load (log₁₀ copies/mL) from baseline to Day 7 compared to placebo (-0.71 log₁₀ copies/mL for 600 mg dose of casirivimab and 600 mg of imdevimab and -0.86 log₁₀ copies/mL for 2,400 mg; p<0.0001). Reductions were observed in the overall mFAS population and in other subgroups, including those with baseline viral load >10⁶ copies/mL or who were seronegative at baseline. Consistent effects were observed for the individual doses, indicating the absence of a dose effect. Figure 1 shows the mean change from baseline in SARS-COV-2 viral load to Day 15.

Figure 1: Change from Baseline in SARS-COV-2 Viral Load (log₁₀ copies/mL) to Day 15



REGEN-COV 1.2 g IV = 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab administered intravenously REGEN-COV 2.4 g IV = 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab administered intravenously

The median time to symptom resolution, as recorded in a trial-specific daily symptom diary, was 10 days for REGEN-COV-treated subjects, as compared with 14 days for placebo-treated subjects (p=0.0001 for 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab vs. placebo; p<0.0001 for 1,200 mg of casirivimab and 1,200 mg of imdevimab vs. placebo). Symptoms assessed were fever, chills, sore throat, cough, shortness of breath/difficulty breathing, nausea, vomiting, diarrhea, headache, red/watery eyes, body aches, loss of taste/smell, fatigue, loss of appetite, confusion, dizziness, pressure/tight chest, chest pain, stomachache, rash, sneezing, sputum/phlegm, runny nose. Time to COVID-19 symptom resolution was defined as time from randomization to the first day during which the subject scored 'no symptom' (score of 0) on all of the above symptoms except cough, fatigue, and headache, which could have been 'mild/moderate symptom' (score of 1) or 'no symptom' (score of 0).

19 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Co-formulated casirivimab and imdevimab injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution supplied in a single-dose vial. Refer to Table 8.

Casirivimab injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution supplied in a single-dose vial. Refer to Table 9.

Imdevimab injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution supplied in a single-dose vial. Refer to Table 9.

REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) injection is available as:

- 1. A single vial which contains two antibodies co-formulated in a 1:1 ratio of casirivimab and imdevimab.
- 2. Individual antibody solutions in separate vials, which may be supplied in separate cartons or in a dose pack.

Table 8: Co-Formulated Casirivimab and Imdevimab

Antibody	Concentration	Package Size	NDC Number
REGEN-COV (casirivimab and imdevimab)	600 mg/600 mg per 10 mL (60 mg/60 mg per mL)	1 vial per carton	61755-039-01

INDIVIDUAL CASIRIVIMAB AND IMDEVIMAB SOLUTIONS MUST BE ADMINISTERED TOGETHER.

Table 9: Individual Package Size

Antibody	Concentration	Package Size	NDC Number
	1,332 mg/11.1 mL	1 vial per carton	61755-024-01
Casirivimab	(120 mg/mL)		
REGN10933	300 mg/2.5 mL	1 vial per carton	61755-026-01
	(120 mg/mL)	_	
	1,332 mg/11.1 mL	1 vial per carton	61755-025-01
Imdevimab	(120 mg/mL)	_	
REGN10987	300 mg/2.5 mL	1 vial per carton	61755-027-01
	(120 mg/mL)	_	

Each REGEN-COV dose pack contains sufficient number of vials of casirivimab [REGN10933] and imdevimab [REGN10987] to prepare up to two treatment doses (600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab). Refer to Table 10.

Table 10: Dose Pack Providing 1,200 mg Casirivimab and 1,200 mg Imdevimab

Dose Pack Size	Dose Pack Components	Concentration	Dose Pack NDC Number
2 Cartons	1 casirivimab REGN10933 (NDC 61755-024-01)	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	61755-035-02
	1 imdevimab REGN10987 (NDC 61755-025-01)	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	
8 Cartons	4 casirivimab REGN10933 (NDC 61755-026-01)	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	61755-036-08
	4 imdevimab REGN10987 (NDC 61755-027-01)	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	
5 Cartons	1 casirivimab REGN10933 (NDC 61755-024-01)	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	61755-037-05
	4 imdevimab REGN10987 (NDC 61755-027-01)	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	
5 Cartons	4 casirivimab REGN10933 (NDC 61755-026-01)	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	61755-038-05
	1 imdevimab REGN10987 (NDC 61755-025-01)	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	

Storage and Handling

Casirivimab is preservative-free. Discard any unused portion. Imdevimab is preservative-free. Discard any unused portion.

Store unopened casirivimab and imdevimab vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light.

DO NOT FREEZE. DO NOT SHAKE. DO NOT EXPOSE TO DIRECT LIGHT.

Solution in vial requires dilution prior to administration. The prepared infusion solution is intended to be used immediately. If immediate administration is not possible, store diluted casirivimab and imdevimab solution in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 36 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 hours. If refrigerated, allow the infusion solution to equilibrate to room temperature for approximately 30 minutes prior to administration.

The prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the prepared casirivimab and imdevimab syringes in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 4 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 total hours. If refrigerated, allow the syringes to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes prior to administration.

20 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients treated with REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) should continue to self-isolate and use infection control measures (e.g., wear mask, isolate, social distance, avoid sharing personal items, clean and disinfect "high touch" surfaces, and frequent handwashing) according to CDC guidelines. Also see Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers.

21 CONTACT INFORMATION

For additional information visit <u>www.REGENCOV.com</u> If you have questions, please contact Regeneron at 1-844-734-6643.

REGENERON

Manufactured by: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591-6707 ©2021 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

Revised: 06/2021

医療提供者向けファクトシート REGEN-COVTM (casirivimab 及び imdevimab) の緊急使用許可(EUA)

認可された使用法

米国食品医薬品局 (FDA) は、未承認製品である REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 合剤製品及び REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 併用投与用個別バイアル入り製品の緊急使用を許可する緊急使用許可 (EUA) を発行した。これは、SARS-CoV-2ウイルスの直接検査の結果が陽性であり、入院又は死亡を含む重度の coronavirus disease 2019 (COVID-19) への進行のリスクが高い成人及び小児患者(12歳以上かつ体重40 kg 以上)の軽度から中等度のCOVID-19の治療を目的としたものである。

最近の主な変更点

• 認可された使用法: 重度の COVID-19 への進行の定義を拡大し、死亡を含めた

2021年6月改訂

• 用法・用量(枠内及び2.2項):認可された投与量を更新

2021年6月改訂

• <u>用法・用量(枠内, 2.2 項及び 2.4 項)</u>: 点滴静注を受けられない患者への代替として,皮下の投与経路を追記して更新

2021年6月改訂

用法・用量(枠内, 2.2 項及び 2.4 項):合剤を追記して更新

2021年6月改訂

• 全体的な安全性の要約,治験における経験(6.1項): 第3相試験の結果及び皮下投与による安全性を追加

2021年6月改訂

• 治験の結果及び EUA の裏付けとなるデータ、軽度から中等度の COVID-19 (18.1 項):

認可された投与量に関する第3相試験のデータを追加

2021年6月改訂

• <u>用法・用量(</u>枠内<u>及び 2.1 項):</u>患者選択の高リスク基準を更新

2021年5月改訂

• <u>抗ウイルス耐性(</u>枠内<u>及び 15 項):</u>

REGEN-COV に SARS-CoV-2 の変異体の感受性に関する情報を追加(表 6) 2021年3月改訂

投与製剤及び投与方法(2.4 項):

使用する輸液バッグのサイズに基づく最小投与時間の更新

2021年3月改訂

新しい商標名:REGEN-COV

2021年2月改訂

• 警告:アナフィラキシー及び注入に関連した反応を含む過敏症(5.1項):

新しい症状の追加

2021年2月改訂

警告:REGEN-COV 投与後の臨床的悪化(5.2 項):

新しい警告の追加

2021年2月改訂

認可された使用法の制限

- REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) は、以下の患者への使用は認められていない。
 - o COVID-19により入院している患者,又は
 - COVID-19により酸素療法を要する患者,又は
 - COVID-19に関連しない基礎疾患により長期にわたって酸素療法を受けており, COVID-19 によってベースライン時に酸素流量の増加を要する患者。
- COVID-19 により入院した患者では、REGEN-COV による治療のベネフィットは認められていない。REGEN-COV のようなモノクローナル抗体は、COVID-19 により入院し、高流量酸素又は人工呼吸を要する患者に投与された場合、臨床転帰を悪化させる可能性がある。

REGEN-COV は、上記の緊急使用を目的として FDA から認可されたものである。

REGEN-COV のこれらの用途に対して、FDA は承認していない。

REGEN-COV は、合衆国法典第21編法令第564(b)(1)項§360bbb-3(b)(1)に基づき、REGEN-COV の緊急使用の認可を正当化する状況が存在するという宣言がなされている間のみ認可される。 ただし、認可が早期に終了された場合又は取り消された場合を除く。

本 EUA は未承認製品 REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 合剤製品及び REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 併用投与用個別バイアル入り製品の使用に対するものであり、SARS-CoV-2ウイルスの直接検査の結果が陽性であり、入院又は死亡を含む重度の COVID-19への進行のリスクが高い成人及び小児患者 (12歳以上かつ体重40 kg 以上) の軽度から中等度の COVID-19の治療を目的としている [「認可された使用法の制限」を参照]。

成人及び小児患者(年齢12~17歳かつ体重40 kg 以上)は、以下の医学的状態又はその他の要因により重度のCOVID-19に進行するリスクが上昇することがある。

- 高齢(例:65歳以上)
- 肥満又は過体重(例:BMI が25 kg/m²超,又は12~17歳の場合,BMI がCDC の成長チャート [https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm] に基づく年齢と性別の85パーセンタイル 以上)
- 妊娠
- 慢性腎疾患
- 糖尿病
- 免疫抑制疾患又は免疫抑制剤による治療
- 心血管疾患(先天性心疾患を含む)又は高血圧症
- 慢性肺疾患(例:慢性閉塞性肺疾患,喘息[中等度~重度],間質性肺疾患,囊胞性線維症,肺高血圧症)
- 鎌状赤血球症
- 神経発達障害(例:脳性麻痺)又は医学的複雑性をもたらすその他の疾患(例:遺伝的又は 代謝症候群,重度の先天異常)
- 医療関連技術への依存(例:気管切開,胃瘻,陽圧換気など「COVID-19と関連しないもの])

その他の医学的状態や要因(例:人種又は民族)によっても、個々の患者が重度の COVID-19 に進行するリスクが上昇する可能性があり、EUA に基づく REGEN-COV の認可は、上記の医学的状態や要因には限定されない。重度の COVID への進行リスク上昇を伴う医学的状態及び要因についての詳細は、CDC のウェブサイト

(https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
<a href="https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-

流行している SARS-CoV-2ウイルス変異体は、モノクローナル抗体に対する耐性を伴う可能性がある。医療提供者は、特定のウイルス変異体及び耐性に関する詳細について、本ファクトシート 15 章 の 抗 ウ イ ル ス 耐 性 に 関 す る 情 報 を 確 認 し 、CDC の ウェ ブ サ イ ト (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-proportions.html) 並びに現地の

重要なウイルス変異体の報告に関する州及び地域の保健当局による情報を参照して、治療方針を決定すること。

REGEN-COV の入手可能な剤形:

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) は以下の剤形が入手可能である。

- 1) 2つの抗体 casirivimab と imdevimab を1:1の比率で合剤にした1本のバイアル,又は
- 2) 個別のバイアルに入った個々の抗体溶液で、個別のカートンや投与パックで供給されることもある。

REGEN-COV の投与経路:

REGEN-COV は、点滴静注又は皮下注射で投与することができる。

点滴静注が強く推奨される。皮下注射は、点滴静注ができない場合で、それが要因で治療の 遅れにつながる場合の代替投与経路である。

点滴静注の場合:

- バイアル入りの casirivimab と imdevimab の合剤溶液,及びそれぞれ個別バイアルに入った casirivimab と imdevimab の溶液は、点滴静注前に希釈する必要がある。
- Casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg を, ポンプ又は重力を利用して点滴静注にて単回併用 投与する (表 1及び表 2参照)。
- 点滴中は患者を臨床的にモニタリングし、点滴終了後少なくとも1時間は患者を観察する。

皮下注射の場合:

- バイアルに入った合剤を使用するか, 個別のバイアルを使用して, casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg を投与する (表 3参照)。
- 注射後は患者を臨床的にモニタリングし、注射後少なくとも1時間は患者を観察する。皮下注 射は、点滴静注ができない場合で、それが要因で治療の遅れにつながる場合の代替投与経路 である。
- 治療のための皮下投与の用量である casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg は, 臨床データ, ウイルス量減少データ(薬力学)及び薬物動態データを加味した全体的な科学的根拠に基づいて選択した [臨床薬理 (14.2項)及び (14.3項) 参照]。

REGEN-COV は、医療提供者がアナフィラキシーなどの重度の注入反応の治療薬に直ちにアクセスでき、必要に応じて救急医療システム (EMS) を作動させることができる環境でのみ投与できる。

医療提供者は、REGEN-COV に関連する可能性のあるすべての投薬過誤及び<u>すべての重篤な有害事象</u>に関する報告書を提出しなければならない。以下の報告方法については、完全版 EUA 処方情報の8章及び9章を参照のこと。

• 認可された投与量は、casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg であり、SARS-CoV-2ウイルスの検査で陽性の結果が出た後、及び症状が発現してから10日以内にできるだけ速やかに単回点滴静注又は皮下注射として併用投与すること [用法・用量(2.2項)及び治験の結果及びEUAの裏付けとなるデータ(<math>18.1項)参照]。

• REGEN-COV を投与された患者は、自己隔離を継続し、CDC のガイドラインに従って感染制御手段(マスクの着用、隔離、ソーシャルディスタンス、持ち物の共有の回避、「触れることの多い」表面の清掃及び消毒、頻繁な手洗いなど)を取ること。

認可された投与量は、治験の追加データが入手可能になった時点で更新される可能性がある。

COVID-19に対する REGEN-COV の使用について進行中の治験の情報は, www.clinicaltrials.govを参照のこと。

禁忌

なし。

投与

患者の選択及び治療の開始

本項では、未承認製品 REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 合剤製品及び REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 併用投与用個別バイアル入り製品に関する基本的な情報を記載しており、これらの製品は、SARS-CoV-2ウイルスの直接検査の結果が陽性であり、入院又は死亡を含む重度の COVID-19への進行のリスクが高い成人及び小児患者(12歳以上かつ体重40 kg以上)の軽度から中等度の COVID-19の治療を目的としている [「認可された使用法の制限」を参照]。

成人及び小児患者(年齢12~17歳かつ体重40 kg 以上)は、以下の医学的状態又はその他の要因により重度の COVID-19に進行するリスクが上昇することがある。

- 高齢(例:65歳以上)
- 肥満又は過体重(例:BMIが25 kg/m²超,又は12~17歳の場合,BMIがCDCの成長チャート(https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)に基づく年齢及び性別の85パーセンタイル以上
- 妊娠
- 慢性腎疾患
- 糖尿病
- 免疫抑制疾患又は免疫抑制剤による治療
- 心血管疾患(先天性心疾患を含む)又は高血圧症
- 慢性肺疾患(例:慢性閉塞性肺疾患,喘息[中等度~重度],間質性肺疾患,囊胞性線維症,肺高血圧症)
- 鎌状赤血球症
- 神経発達障害(例:脳性麻痺)又は医学的複雑性をもたらすその他の疾患(例:遺伝的又は 代謝症候群,重度の先天異常)
- 医療関連技術への依存(例:気管切開,胃瘻,陽圧換気など[COVID-19と関連しないもの])

その他の医学的状態や要因(例:人種又は民族)によっても、個々の患者が重度の COVID-19 に進行するリスクが上昇する可能性があり、EUA に基づく REGEN-COV の認可は、上記の医

学的状態や要因には限定されない。重度の COVID-19への進行リスク上昇を伴う医学的状態及び要因についての詳細は、CDC のウェブサイト

(httml) を参照すること。医療提供者は、個々の患者のベネフィットとリスクを考慮する必要がある。

投与量

点滴静注の場合:

- バイアル入りの casirivimab と imdevimab の合剤溶液,及び個別バイアル入りのそれぞれの溶液は,投与パックを含めて,点滴静注前に希釈する必要がある。
- Casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg を, ポンプ又は重力を利用して点滴静注にて単回併用 投与する (表 1 及び表 2 参照)。
- 点滴中は患者を臨床的にモニタリングし、点滴終了後少なくとも1時間は患者を観察する。

皮下注射の場合:

- バイアルに入った合剤を使用するか, 個別のバイアルを使用して, casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg を皮下注射する (表 3 参照)。
- 注射後は患者を臨床的にモニタリングし、少なくとも1時間は患者を観察する。

Casirivimab 及び imdevimab は、SARS-CoV-2ウイルスの直接検査で SARS-CoV-2陽性の結果が出た後、及び症状が発現してから10日以内にできるだけ速やかに併用投与すること。

特別な集団における用量調整

妊娠中又は授乳中の女性及び腎障害を有する患者では,用量調整は推奨されない[完全版EUA 処方情報の「特別な集団への投与(11章)を参照])。

調製及び投与

REGEN-COV には次の2種類の製剤がある。

- 2 つの抗体が 1:1 の比率で 1 本のバイアルに入った, casirivimab と imdevimab の合剤溶液。
- 個別のバイアルに入った casirivimab と imdevimab の各抗体溶液:
 - 個別のバイアル供給。
 - 投与パック供給。投与パックには、casirivimab と imdevimab の個別のバイアルが含まれており、構成は、バイアルのサイズ、力価、及び外観により異なる場合がある。2、5、及び8箱を含む投与パック構成が利用できる [完全版 EUA 処方情報、供給/保管及び取り扱い方法 (19章を参照)]。

点滴静注が強く推奨される。皮下注射は、点滴静注ができない場合で、それが要因で治療の 遅れにつながる場合の代替投与経路である。

- Casirivimab 又は imdevimab の 11.1 mL バイアルが入手可能な場合は、静注バッグ又は皮下注 射用の注射器で、casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg の 2 回分を同時に調製してもよい。 バイアル内に残った製剤は廃棄する。
- Casirivimab と imdevimab の未開封のバイアルは、元の箱に入れて冷蔵庫で保管する。

未開封のバイアルを使用して追加投与分を調製してもよい。

2つの製剤の調製方法は異なる。以下の調製手順に従って慎重に作業すること。

点滴静注用の調製

Casirivimab 及び imdevimab の投与経路は、希釈後の点滴静注が望ましい。

Casirivimab 及び imdevimab の点滴静注用輸液は、有資格の医療専門家が無菌操作で調製すること。

- 1) Casirivimab 及び imdevimab のバイアルを冷蔵保存から取り出し、調製前に約 20 分間、平衡 化して室温にする。**直接熱にさらさないこと。バイアルを振らないこと。**
- 2) 投与前に、casirivimab 及び imdevimab のバイアルに微粒子状物質や変色がないか目視点検する。いずれかが認められた場合、そのバイアルを廃棄して、新しいバイアルと交換しなければならない。
 - 各バイアルの溶液は、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色であること。
- 3) 50 mL, 100 mL, 150 mL 又は 250 mL の 0.9%塩化ナトリウム注射液が入ったプレフィルド点 滴静注用輸液バッグを用意する。
- 4) Casirivimab 及び imdevimab をそれぞれのバイアルから適量抜き取り、0.9%塩化ナトリウム注射液が入ったプレフィルド輸液バッグに注入する(表 1 参照)。
- 5) 輸液バッグを手で約10回ゆっくりと転倒混和させる。振らないこと。
- 6) 本剤は防腐剤を使用していないため、希釈した輸液は直ちに投与すること(表 2 参照)。
 - 直ちに投与できない場合, casirivimab と imdevimab を希釈した輸液は $2\sim8^{\circ}$ C($36\sim46^{\circ}$ F)の冷蔵庫で36時間以内,又は最高 25° C(77° F)の室温で4時間以内保管する。冷蔵保存した場合,投与前に輸液を約30分平衡化させて室温にする。

表 1 点滴静注用 casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg の推奨希釈方法

		•
プレフィルド 0.9% 塩化ナトリウム輸液 バッグのサイズ	Casirivimab 及び imdevimab の合 剤バイアルを使用した調製	個別のバイアルを使用した casirivimab及びimdevimabの調製 ^a
50 mL		以下を添加する: · Casirivimab 5 mL(2.5 mL のバイ
100 mL	Casirivimab 及び imdevimab の合剤 10 mL(バイアル1本)をプレフィ ルド0.9%塩化ナトリウム輸液バ	アル2本又は11.1 mL のバイアル 1本を使用可)及び · Imdevimab 5 mL (2.5 mL のバイ
150 mL	ッグに添加し、以下の指示に従って投与する	アル2本又は11.1 mL のバイアル 1本を使用可)を プレフィルド0.9%塩化ナトリウム
250 mL		輸液バッグに注入し、以下の指示に 従って投与する

^a Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg を同一の輸液バッグに添加し、単回点滴静注として併用投与する。

点滴静注による投与

Casirivimab 及び imdevimab の輸液は、有資格の医療専門家が無菌操作で投与すること。

- 投与に推奨される以下の材料を用意する。
 - ポリ塩化ビニル (PVC), ポリエチレン (PE) で裏打ちされた PVC, 又はポリウレタン (PU) 製の輪液セット
 - o インライン又はアドオン式の0.2ミクロンのポリエーテルスルホン(PES)フィルター
- 輸液セットを静注バッグに取り付ける。
- 輸液セットをプライミングする。
- ポンプ又は重力を介して、無菌のインライン又はアドオン式の 0.2 ミクロンのポリエーテルスルホン (PES) フィルターを装着した静脈内ラインから、バッグ内の輸液をすべて投与する (表1及び表2参照)。プレフィルド生理食塩水バッグが過剰に充填されている可能性があるため、バッグ内の輸液をすべて投与して過少投与にならないようにすること。
- 調製した輸液は、他の薬剤と同時に投与しないこと。Casirivimab 及び imdevimab 注射液と 0.9% 塩化ナトリウム注射液以外の輸液や薬剤との配合適性は不明である。
- 点滴終了後,必要な用量を確実に投与するため,0.9%塩化ナトリウム注射液でチューブを洗 浄する。
- 未使用の製剤は廃棄する。
- 投与中は患者を臨床的にモニタリングし、点滴終了後少なくとも1時間は患者を観察する。

使用するプレフィルド0.9%塩化 ナトリウム輸液バッグのサイズ	最大点滴速度	最小点滴時間
50 mL ^a	180 mL/時	20分
100 mL	310 mL/時	21分
150 mL	310 mL/時	31分
250 mL	310 mL/時	50分

表 2 点滴静注用 casirivimab 及び imdevimab の推奨投与速度

皮下注射用の調製

Casirivimab 及び imdevimab のバイアルを冷蔵保存から取り出し、調製前に約20分間、平衡化して室温にする。直接熱にさらさないこと。バイアルを振らないこと。

投与前に、casirivimab 及び imdevimab のバイアルに微粒子状物質や変色がないか目視点検する。いずれかが認められた場合、そのバイアルを廃棄して、新しいバイアルと交換しなければならない。各バイアルの溶液は、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色であること。

- 1) Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg をシリンジ 4 本を用いて調製する (表 3)。3 mL 又は 5 mL のポリプロピレン製ルアー接続式ルアーロックシリンジ 4 本と, 21 ゲージの 1.5 インチトランスファーニードル 4 本を用意する。
- 2) 各シリンジ (合計 4 本) に 2.5 mL ずつ抜き取る (表 3 参照)。シリンジ 4 本すべてを同時に 調製する。
- 3) 21 ゲージのトランスファーニードルを 25 ゲージ又は 27 ゲージの皮下注射用針に取り替える。

^a 安全に使用するため,50 mL のプレフィルド0.9%塩化ナトリウム輸液バッグ使用時の casirivimab と imdevimab の併用による最小注入時間は20分以上としなければならない。

4) 本製品は防腐剤を使用していないため、調製したシリンジは直ちに投与に用いること。直ちに投与できない場合、casirivimab と imdevimab を調製したシリンジは $2\sim8^{\circ}$ C($36\sim46^{\circ}$ F)の冷蔵庫で 4 時間以内、又は最高 25° C(77° F)の室温で 4 時間以内保管する。冷蔵保存した場合、投与前にシリンジを約 20 分平衡化させて室温にする。

表 3 皮下注射用 casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg の調製

Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg を 調製	シリンジ4本を調製
Casirivimab 及び imdevimab の合剤バイアルの使用	4本の個別のシリンジに,1本あたり溶液2.5 mL を抜き取る。
Casirivimab 及び imdevimab の個別バイアルの使用	 Casirivimab: 2本の個別のシリンジに, 1 本あたり溶液2.5 mL を抜き取る。 Imdevimab: 2本の個別のシリンジに, 1本 あたり溶液2.5 mL を抜き取る。 シリンジ合計4本分。

皮下注射用の投与

- Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg を投与する場合,シリンジ4本(表 3 参照)を集め,皮下注射用に調製する。
- 大腿,上腕の裏側,又は腹部 (臍の周囲 2 インチ [5 cm] を除く)に,それぞれ注射部位を変えて連続して皮下注射を行う。ウエストラインは避けること。
- 皮下注射を行う際には、casirivimabとimdevimab各2.5 mLの皮下注射の間隔を空けるために、腹部は四分割、大腿上部、上腕の裏側と分けて注射することが推奨される。皮膚の圧痛、損傷、打撲、又は瘢痕のある部分には絶対に注射しないでください。
- 注射後は患者を臨床的にモニタリングし、少なくとも1時間は患者を観察する。

保管

未開封のバイアルは、個別の元の箱に入れて光に当たらないようにし、 $2\sim8^{\circ}$ C($36\sim46^{\circ}$ F)で冷蔵保存する。凍らせたり、振ったり、直射日光にさらしたりしないこと。

警告:

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の臨床データは限られている。REGEN-COV の使用に関して、これまでに報告されていない重篤な有害事象や予期せぬ有害事象が発現する可能性がある。

アナフィラキシー及び注入に関連した反応を含む過敏症

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の投与により、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が認められている。臨床的に重大な過敏性反応やアナフィラキシーの徴候や症状が生じた場合は、直ちに投与を中止し、適切な投薬及び/又は支持療法を開始すること。

REGEN-COV の投与により、点滴中及び点滴後24時間以内に注入に関連した反応の発現が認められている。これらの反応は重度又は生命を脅かす可能性がある。

注入に関連した反応の徴候や症状には以下が挙げられる。

 発熱,呼吸困難,酸素飽和度低下,悪寒,疲労,不整脈(心房細動,頻脈,徐脈など),胸痛 又は胸部不快感,脱力,精神状態変化,悪心,頭痛,気管支痙攣,低血圧,高血圧,血管浮腫,咽喉刺激感,蕁麻疹などの発疹,そう痒症,筋肉痛,血管迷走神経性反応(失神寸前の 状態,失神など),浮動性めまい,発汗。

注入に関連した反応が発現した場合は、点滴の速度を遅くするか中止することを検討し、適切な薬剤や支持療法を行う。

また、緊急使用許可の下での REGEN-COV の使用による、点滴後24時間以上経過してからの 過敏症反応の発現が報告されている。

REGEN-COV 投与後の臨床的悪化

REGEN-COV 投与後の COVID-19の臨床的悪化が報告されており、発熱、低酸素症又は呼吸 困難の増加、不整脈(心房細動、頻脈、徐脈など)、疲労、精神状態変化などの徴候又は症状が 生じる可能性がある。これらの事象の一部は入院が必要となった。これらの事象が REGEN-COV の使用に関連するものなのか、COVID-19の進行によるものなのかは不明である。

重度の COVID-19患者におけるベネフィットの限界とリスクの可能性

COVID-19により入院した患者では、REGEN-COV(casirivimab 及び imdevimab)による治療のベネフィットは認められていない。REGEN-COV のようなモノクローナル抗体は、COVID-19により入院し、高流量酸素又は人工呼吸を要する患者に投与された場合、臨床転帰を悪化させる可能性がある。よって、以下の患者への REGEN-COV の使用は認可されていない [「認可された使用法の制限」を参照]。

- o COVID-19により入院している患者,又は
- COVID-19により酸素療法を要する患者,又は
- COVID-19に関連しない基礎疾患により長期にわたって酸素療法を受けており、COVID-19 によってベースライン時に酸素流量の増加を要する患者。

副作用

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) では有害事象が報告されている [*完全版 EUA 処 方情報の「治験における経験 (6.1項)」参照*]。

REGEN-COV に関連するさらなる有害事象 (そのうちの一部は重篤である可能性がある) は、使用が広まるにつれて明らかになる可能性がある。

医療提供者への指示

医療提供者は、患者が REGEN-COV (casirivimab + imdevimab) の投与を受ける前に、年齢に応じて、以下を含む、「患者、親、介護者向けファクトシート」と一致する情報を患者又は親/介護者に伝えなければならない(ファクトシートのコピーを提供すること)。

- FDA は、REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 合剤製品及び REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 併用投与用個別バイアル入り製品の緊急使用を認可しており、これらの製品は、SARS-CoV-2 ウイルスの直接検査の結果が陽性であり、入院又は死亡を含む重度の COVID-19 への進行のリスクが高い成人及び小児患者 (12 歳以上かつ体重 40 kg 以上) の軽度から中等度の COVID-19 の治療を目的としている [「認可された使用法の制限」を参照]。
- 患者又は親/介護者には、REGEN-COVの投与を受けるか拒否するかの選択肢が与えられる。
- REGEN-COV の重大な既知及び潜在的なリスクとベネフィット,並びにそのようなリスクとベネフィットがどの程度不明であるか。
- 治験を含む、利用可能な代替治療とそのリスク及びベネフィットに関する情報。
- REGEN-COV を投与された患者は、自己隔離を継続し、CDC のガイドラインに従って感染制御手段(マスクの着用、隔離、ソーシャルディスタンス、持ち物の共有の回避、「触れることの多い」表面の清掃及び消毒、頻繁な手洗いなど)を取ること。

COVID-19 に関連した REGEN-COV の使用について進行中の治験の情報は,www.clinicaltrials.govを参照のこと。

緊急使用許可の下での REGEN-COV の必須要件:

EUA の下でこの未承認製品を使用するリスクを軽減し、REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 合剤製品及び REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 併用投与用個別バイアル入り製品の潜在的なベネフィットを最適化するため、以下の事項が求められる。本 EUA の下での REGEN-COV の使用は以下に限定される (すべての要件を満たすことが必要)。

- 1) SARS-CoV-2 ウイルスの直接検査の結果が陽性であり、入院又は死亡を含む重度の COVID-19 への進行のリスクが高い成人及び小児患者(12歳以上かつ体重 40 kg 以上)の軽度から中等 度の COVID-19 の治療であること [「認可された使用法の制限」を参照]。
- 2) 医療提供者は、患者が REGEN-COV の投与を受ける前に、年齢に応じて、「患者、親、介護者向けファクトシート」と一致する情報を患者又は親/介護者に伝えること。医療提供者は (緊急事態の状況を考慮して実行可能な範囲で)、患者/介護者について以下のことを患者の 医療記録に記録しなければならない。
 - a. 「患者,親,介護者向けファクトシート」を提供したこと
 - b. REGEN-COV の投与の代替治療について伝えたこと
 - c. REGEN-COV が本緊急使用許可の下で使用が認可された未承認医薬品であることについて伝えたこと
- 3) REGEN-COVの成分に対して既知の過敏症がある患者にはREGEN-COVを投与してはならない。
- 4) 処方した医療提供者及び/又は医療提供者が指名した者は、REGEN-COVの治療に関連する可能性のあるすべての投薬過誤及び重篤な有害事象*を,事象が発現してから 7 暦日以内に報告する義務がある。報告には、報告書の備考欄に一意の識別子と「REGEN-COV use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA) (緊急使用許可 (EUA) に基づく COVID-19 に対する REGEN-COV の使用)」という文言を記載すること。
 - 以下のいずれかの方法で FDA MedWatch に有害事象報告を提出すること。
 - オンラインの次のページで報告書に記入し,提出する: <u>www.fda.gov/medwatch/report.htm</u>, 又は
 - 郵便料金支払い済みの FDA フォーム3500 (https://www.fda.gov/media/76299/download)に記入して提出すること。返送は以下の方法で行う。

- 郵送(MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787),又は
- Fax (1-800-FDA-0178), 又は
- 電話(1-800-FDA-1088)で報告書を請求する。
- 提出する報告書には、フィールド名に「Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error (事象, 問題又は製品の使用/投薬過誤の詳細)」と文言「REGEN-COV use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA) (緊急使用許可 (EUA) の下での COVID-19に対する REGEN-COV の使用)」を記載すること。
- *重篤な有害事象の定義は以下の通りである。
- 死亡
- 生命を脅かす有害事象
- 入院又は既存の入院の延長
- ◆ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、若しくは通常の生活機能が実質的に遂行できなくなるもの
- 先天異常/先天性欠損
- 死亡, 生命を脅かす事象, 入院, 障害, 先天性異常を防ぐための医学的又は外科的介入
- 5) 処方した医療提供者及び/又は医療提供者が指名した者は、REGEN-COVの受領後、FDAからの有害事象及び投薬過誤に関する情報提供の要請に対して、対応する義務がある。
- 6) その他の報告義務
 - 医療施設及び医療提供者は、米国保健社会福祉省の指示に従い、HHS Protect、Teletracking 又は米国医療安全ネットワーク(NHSN)を通じて、治療情報及び利用データを報告しなければならない。
 - さらに、FDA MedWatch フォームのコピーをすべて、以下に提出すること。

Regeneron Pharmaceuticals, Inc

Fax: 1-888-876-2736

電子メール: medical.information@regeneron.com

又は、Regeneron Pharmaceuticals に電話(1-844-734-6643)で有害事象を報告すること。

承認済みの利用可能な代替療法

入院又は死亡を含む重度のCOVID-19への進行のリスクが高い軽度から中等度のCOVID-19患者に対して、REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 合剤製品及び REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 併用投与用個別バイアル入り製品に代わる適切で承認済みの利用可能な代替療法はない。

COVID-19の治療に関する詳細情報は、https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html から入手できる。医療提供者は、<a href="https://clinicaltrials.gov/を参照して、患者が治験への登録に適格かどうかを判断すること。

EUA 発行の権限

米国保健社会福祉省(HHS)長官は、COVID-19パンデミック中の医薬品及び生物学的製剤の緊急使用を正当化する公衆衛生上の緊急事態を宣言した。FDAは、Regeneron Pharmaceuticals、Inc.の求めにより、<u>未承認製品</u>である REGEN-COV(casirivimab 及び imdevimab)合剤製品及び REGEN-COV(casirivimab 及び imdevimab)併用投与用個別バイアル入り製品に対し、SARS-CoV-2ウイルスの直接検査の結果が陽性であり、入院又は死亡を含む重症への進行のリス

クが高い成人及び小児患者(12歳以上かつ体重40 kg 以上)の軽度から中等度の COVID-19の治療を目的として EUA を発行した¹。医療提供者は, EUA の必須要件を遵守しなければならない(上記参照)。

入手可能な科学的情報は限られているが、現在までに得られた全体的な科学的根拠に基づき、REGEN-COV(casirivimab及びimdevimab)合剤製品及びREGEN-COV(casirivimab及びimdevimab)併用投与用個別バイアル入り製品は、本ファクトシートに明記されている患者の COVID-19の治療に有効な可能性があると考えるのが妥当である。医療提供者は、今回の緊急時の製品使用の評価に役立つ情報の提供を求められることがある。

REGEN-COV に対する本 EUA は、EUA を正当化する状況にもはやないと長官が判断した場合、又は製品の承認状況が変化して EUA が不要となった場合に終了する。

連絡先情報

追加情報は www.REGENCOV.com を参照すること。

質問がある場合の連絡先: Regeneron 社 (1-844-734-6643)

簡易版ファクトシート終了詳細版は次ページより開始

¹ 医療提供者は、https://clinicaltrials.gov/(にアクセスし、本疾患/状態における本製品の進行中の治験の有無及び患者の治験への参加が本 EUA 下での本製品の使用よりも適切かどうかを判断すること。

完全版 EUA 処方情報

完全版 EUA 処方情報:目次*

- 1 認可された使用法
- 2 用法・用量
 - 2.1 患者の選択
 - 2.2 投与量
 - 2.3 特別な集団における用量調整
 - 2.4 調製及び投与
- 3 剤形及び力価
- 4 禁忌
- 5 警告及び注意事項
 - 5.1 アナフィラキシー及び注入に関連した反応を 含む過敏症
 - 5.2 REGEN-COV 投与後の臨床的悪化
 - 5.3 重度の COVID-19患者におけるベネフィット の限界とリスクの可能性
- 6 全体的な安全性の要約
 - 6.1 治験における経験
- 7 患者モニタリングに関する推奨事項
- 8 有害反応及び投薬過誤の報告要件及び報告方法
- 9 その他の報告義務
- 10薬物相互作用
- 11特別な集団への投与
 - 11.1 妊娠

- 11.2 授乳
- 11.3 小児への使用
- 11.4 高齢者への使用
- 11.5 腎機能障害
- 11.6 肝機能障害
- 11.7 その他の特別な集団
- 12過量投与
- 13製品の詳細
- 14臨床薬理
 - 14.1 作用機序
 - 14.1 | 巨/17/1及/]*
 - 14.2 薬理作用
 - 14.3 薬物動態
- 15微生物学/耐性に関する情報
- 16非臨床毒性
- 17動物における薬理学的及び有効性データ
- 18治験の結果及びEUAの裏付けとなるデータ
 - 18.1 軽度から中等度の COVID-19 (COV-2067)
- 19供給/保管及び取り扱い方法
- 20患者カウンセリング情報
- 21連絡先情報
- * 完全版処方情報から省略されたセクション又はサブセクションは記載していない。

1. 認可された使用法

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 合剤製品及び REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 併用投与用個別バイアル入り製品は、SARS-CoV-2ウイルスの直接検査の結果が陽性であり、入院又は死亡を含む重度の COVID-19への進行のリスクが高い成人及び小児患者 (12歳以上かつ体重40kg以上)の軽度から中等度の COVID-19の治療に対して、EUA の下での使用が認可されている。

認可された使用法の制限

- REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) は、以下の患者への使用は認められていない。
 - o COVID-19により入院している患者,又は
 - COVID-19により酸素療法を要する患者,又は
 - COVID-19に関連しない基礎疾患により長期にわたって酸素療法を受けており、COVID-19 によってベースライン時に酸素流量の増加を要する患者。
- COVID-19 により入院した患者では、REGEN-COV による治療のベネフィットは認められていない。REGEN-COV のようなモノクローナル抗体は、COVID-19 により入院し、高流量酸素又は人工呼吸を要する患者に投与された場合、臨床転帰を悪化させる可能性がある「警告及び注意事項(5.2 項)参照」。

2. 用法・用量

2.1 患者の選択

COVID-19の治療に関する最適な投与法はまだ確立していない。 推奨の投与法は、治験のデータが入手可能になった時点で更新される可能性がある。

患者の選択及び治療の開始

本項では、未承認製品 REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 合剤製品及び REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 併用投与用個別バイアル入り製品に関する基本的な情報を記載しており、これらの製品は、SARS-CoV-2ウイルスの直接検査の結果が陽性であり、入院又は死亡を含む重度の COVID-19への進行のリスクが高い成人及び小児患者(12歳以上かつ体重40 kg以上)の軽度から中等度の COVID-19の治療を目的としている [「認可された使用法の制限」を参照]。

成人及び小児患者(年齢12~17歳かつ体重40 kg 以上)は、以下の医学的状態又はその他の要因により重度の COVID-19に進行するリスクが上昇することがある。

- 高齢(例:65歳以上)
- 肥満又は過体重(例:BMIが25 kg/m²超,又は12~17歳の場合,BMIがCDCの成長チャート(https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)に基づく年齢及び性別の85パーセンタイル以上
- 妊娠
- 慢性腎疾患
- 糖尿病
- 免疫抑制疾患又は免疫抑制剤による治療
- 心血管疾患(先天性心疾患を含む)又は高血圧症
- 慢性肺疾患(例:慢性閉塞性肺疾患,喘息[中等度~重度],間質性肺疾患,囊胞性線維症,肺高血圧症)
- 鎌状赤血球症
- 神経発達障害(例:脳性麻痺)又は医学的複雑性をもたらすその他の疾患(例:遺伝的又は 代謝症候群,重度の先天異常)
- 医療関連技術への依存(例:気管切開,胃瘻,陽圧換気など[COVID-19と関連しないもの])

その他の医学的状態や要因(例:人種又は民族)によっても、個々の患者が重度の COVID-19 に進行するリスクが上昇する可能性があり、EUA に基づく REGEN-COV の認可は、上記の医学的状態や要因には限定されない。

重度の COVID-19への進行リスク上昇を伴う医学的状態及び要因についての詳細は、CDC のウェブサイト

(https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.
<a href="https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-with-medical-conditions/people-

2.2 投与量

点滴静注の場合:

- バイアル入りの casirivimab と imdevimab の合剤溶液,及び個別バイアル入りのそれぞれの溶液は,投与パックを含めて,点滴静注前に希釈する必要がある。
- Casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg を, ポンプ又は重力を利用して点滴静注にして単回併用投与する (表 1 及び表 2 参照)。
- 点滴中は患者を臨床的にモニタリングし、点滴終了後少なくとも1時間は患者を観察する。

皮下注射の場合:

- バイアルに入った合剤を使用するか, 個別のバイアルを使用して, casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg を皮下注射する (表 3 参照)。
- 注射後は患者を臨床的にモニタリングし、少なくとも1時間は患者を観察する。

Casirivimab 及び imdevimab は、SARS-CoV-2ウイルスの検査で陽性の結果が出た後、及び症状が発現してから10日以内にできるだけ速やかに併用投与すること。

2.3 特別な集団における用量調整

妊娠又は授乳

妊娠中又は授乳中の女性において、用量調整は推奨されない [特別な集団への投与 (11.1項, 11.2項) 参照]。

小児への使用

体重40 kg 以上かつ12歳以上の小児患者では、用量調整は推奨されない。REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) は、体重40 kg 未満の小児患者又は12歳未満の患者には推奨されない [特別な集団への投与 (11.3項) 参照]。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者に用量調整は推奨されない [特別な集団への投与 (11.5項) 参照]。

2.4 調製及び投与

REGEN-COV には次の2種類の製剤がある。

- Casirivimab と imdevimab の合剤溶液は, 2 つの抗体が 1:1 の比率で 1 本のバイアルに入っている
- 個別のバイアルに入った casirivimab と imdevimab の各抗体溶液:
 - 個別のバイアル供給。
 - o 投与パック供給。投与パックには, casirivimab と imdevimab の個別のバイアルが含まれており, 構成は, バイアルのサイズ, 力価, 及び外観により異なる場合がある。2, 5, 及び8箱を含む投与パック構成が利用できる [完全版 EUA 処方情報, 供給/保管及び取り扱い方法 (19章) 参照]。

点滴静注が強く推奨される。皮下注射は、点滴静注ができない場合で、それが要因で治療の 遅れにつながる場合の代替投与経路である。

- Casirivimab 又は imdevimab の 11.1 mL バイアルが入手可能な場合は、静注バッグ又は皮下注 射用の注射器で、casirivimab 600 mg と imdevimab 600 mg の 2 回分を同時に調製してもよい。 バイアル内に残った製剤は廃棄する。
- Casirivimab と imdevimab の未開封のバイアルは、元の箱に入れて冷蔵庫で保管する。
- 未開封のバイアルを使用して追加投与分を調製してもよい。

2つの製剤の調製方法は異なる。以下の調製手順に従って慎重に作業すること。

点滴静注用の調製

Casirivimab 及び imdevimab の投与経路は、希釈後の点滴静注が望ましい。

Casirivimab 及び imdevimab の点滴静注用輸液は、有資格の医療専門家が無菌操作で調製すること。

- 1) Casirivimab 及び imdevimab のバイアルを冷蔵保存から取り出し、調製前に約 20 分間、平衡 化して室温にする。直接熱にさらさないこと。バイアルを振らないこと。
- 2) 投与前に、casirivimab 及び imdevimab のバイアルに微粒子状物質や変色がないか目視点検する。いずれかが認められた場合、そのバイアルを廃棄して、新しいバイアルと交換しなければならない。
 - 各バイアルの溶液は、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色であること。
- 3) 50 mL, 100 mL, 150 mL 又は 250 mL の 0.9%塩化ナトリウム注射液が入ったプレフィルド点 滴静注用輸液バッグを用意する。
- 4) Casirivimab 及び imdevimab をそれぞれのバイアルから適量抜き取り, 0.9%塩化ナトリウム注射液が入ったプレフィルド輸液バッグに注入する (表 1 参照)。
- 5) 輸液バッグを手で約10回ゆっくりと転倒混和させる。振らないこと。
- 6) 本剤は防腐剤を使用していないため、希釈した輸液は直ちに投与すること(表 2 参照)。
 - 直ちに投与できない場合, casirivimab と imdevimab を希釈した輸液は2~8℃(36~46°F)
 の冷蔵庫で36時間以内,又は最高25℃(77°F)の室温で4時間以内保管する。冷蔵保存した場合,投与前に輸液を約30分平衡化させて室温にする。

表 1 点滴静注用 casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg の推奨希釈方法

プレフィルド 0.9% 塩化ナトリウム輸液 バッグのサイズ	Casirivimab 及び imdevimab の合 剤バイアルを使用した調製	個別のバイアルを使用した casirivimab及びimdevimabの調製 ^a
50 mL		以下を添加する: · Casirivimab 5 mL (2.5 mL のバイ
100 mL	 Casirivimab 及び imdevimab の合剤 10 mL(バイアル1本)をプレフィ ルド0.9%塩化ナトリウム輸液バ	アル2本又は11.1 mL のバイアル 1本を使用可)及び ・ Imdevimab 5 mL (2.5 mL のバイ
150 mL	ルト0.9%塩化テトリリム輸級ハ ッグに添加し、以下の指示に従っ て投与する	アル2本又は11.1 mL のバイアル 1本を使用可)を プレフィルド0.9%塩化ナトリウム
250 mL		輸液バッグに注入し、以下の指示に 従って投与する

^a Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg を同一の輸液バッグに添加し、単回点滴静注として併用投与する。

点滴静注による投与

Casirivimab 及び imdevimab の輸液は、有資格の医療専門家が無菌操作で投与すること。

- 投与に推奨される以下の材料を用意する。
 - o ポリ塩化ビニル (PVC), ポリエチレン (PE) で裏打ちされた PVC, 又はポリウレタン (PU) 製の輸液セット

- o インライン又はアドオン式の0.2ミクロンのポリエーテルスルホン (PES) フィルター
- 輸液セットを静注バッグに取り付ける。
- 輸液セットをプライミングする。
- ポンプ又は重力を介して、無菌のインライン又はアドオン式の 0.2 ミクロンのポリエーテルスルホン (PES) フィルターを装着した静脈内ラインから、バッグ内の輸液をすべて投与する (表1及び表2参照)。プレフィルド生理食塩水バッグが過剰に充填されている可能性があるため、バッグ内の輸液をすべて投与して過少投与にならないようにすること。
- 調製した輸液は、他の薬剤と同時に投与しないこと。Casirivimab 及び imdevimab 注射液と 0.9% 塩化ナトリウム注射液以外の輸液や薬剤との配合適性は不明である。
- 点滴終了後,必要な用量を確実に投与するため,0.9%塩化ナトリウム注射液でチューブを洗 **浄**する。
- 未使用の製剤は廃棄する。
- 投与中は患者を臨床的にモニタリングし、点滴終了後少なくとも1時間は患者を観察する。

使用するプレフィルド0.9%塩化 ナトリウム輸液バッグのサイズ	最大点滴速度	最小点滴時間
50 mL ^a	180 mL/時	20分
100 mL	310 mL/時	21分
150 mL	310 mL/時	31分
250 mL	310 mL/時	50分

表 2 点滴静注用 casirivimab 及び imdevimab の推奨投与速度

皮下注射用の調製

Casirivimab 及び imdevimab のバイアルを冷蔵保存から取り出し、調製前に約20分間、平衡化して室温にする。直接熱にさらさないこと。バイアルを振らないこと。

投与前に、casirivimab 及び imdevimab のバイアルに微粒子状物質や変色がないか目視点検する。いずれかが認められた場合、そのバイアルを廃棄して、新しいバイアルと交換しなければならない。各バイアルの溶液は、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色であること。

- 1) Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg をシリンジ 4 本を用いて調製する (表 3)。3 mL 又は 5 mL のポリプロピレン製ルアー接続式ルアーロックシリンジ 4 本と, 21 ゲージの 1.5 インチトランスファーニードル 4 本を用意する。
- 2) 各シリンジ (合計 4 本) に 2.5 mL ずつ抜き取る (表 3 参照)。シリンジ 4 本すべてを同時に 調製する。
- 3) 21 ゲージのトランスファーニードルを 25 ゲージ又は 27 ゲージの皮下注射用針に取り替える。
- 4) 本製品は防腐剤を使用していないため、調製したシリンジは直ちに投与に用いること。直ちに投与できない場合、casirivimab と imdevimab を調製したシリンジは $2\sim8^{\circ}$ C($36\sim46^{\circ}$ F)の冷蔵庫で 4 時間以内、又は最高 25° C(77° F)の室温で 4 時間以内保管する。冷蔵保存した場合、投与前にシリンジを約 20 分平衡化させて室温にする。

^{*} 安全に使用するため、50 mL のプレフィルド0.9%塩化ナトリウム輸液バッグ使用時の casirivimab と imdevimab の併用による最小注入時間は20分以上としなければならない。

表 3 皮下注射用 casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg の調製

Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg を 調製	シリンジ4本を調製
Casirivimab 及び imdevimab の合剤バイアルの使用	4本の個別のシリンジに,1本あたり溶液2.5 mL を抜き取る。
Casirivimab	· Casirivimab: 2本の個別のシリンジに, 1本あたり溶液2.5 mL を抜き取る。
及び imdevimab の個別バイアルの使用	· Imdevimab: 2本の個別のシリンジに, 1本あたり溶液2.5 mL を抜き取る。
	シリンジ合計4本分。

皮下注射用の投与

- Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg を投与する場合,シリンジ4本(表 3 参照)を集め,皮下注射用に調製する。
- 大腿, 上腕の裏側, 又は腹部 (臍の周囲 2 インチ [5 cm] を除く) に, それぞれ注射部位を変えて連続して皮下注射を行う。
- ウエストラインは避けること。
- 皮下注射を行う際には、casirivimabと imdevimab 各 2.5 mLの皮下注射の間隔を空けるために、腹部は四分割、大腿上部、上腕の裏側と分けて注射することが推奨される。皮膚の圧痛、損傷、打撲、又は瘢痕のある部分には絶対に注射しないでください。
- 注射後は患者を臨床的にモニタリングし、少なくとも1時間は患者を観察する。

3. 剤形及び力価

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) は以下の剤形が入手可能である。

- 1) 2 つの抗体 casirivimab と imdevimab を 1:1 の比率で合剤にした 1 本のバイアル。Casirivimab と imdevimab の合剤は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色の無菌溶液であり、次のような形で入手できる。
 - 注射剤: 10 mL あたり casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg (1 mL あたり60 mg/60 mg) の単回投与バイアル
- 2) 個別のバイアルに入った個々の抗体溶液で、個別のカートンや投与パックで供給されることもある。
 - Casirivimab は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の無色から淡黄色の無菌溶液であり、次のような形で入手できる。
 - 注射剤: 300 mg/2.5 mL(120 mg/mL)又は1,332 mg/11.1 mL(120 mg/mL)の単回投与バイアル
 - Imdevimab は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色の無菌溶液であり、次のような形で入手できる。
 - 注射剤: 300 mg/2.5 mL (120 mg/mL) 又は1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) の単回投与 バイアル
 - REGEN-COV の各投与パックには、casirivimab [REGN10933] 1,200 mg 及び imdevimab [REGN10987] 1,200 mg が含まれている *[供給/保管及び取り扱い方法 (19章) 参照]。* Casirivimab 及び imdevimab のバイアルのラベル及びカートンのラベルは、それぞれ代わりに REGN10933及び REGN10987と表示されている可能性がある。

4. 禁忌

なし。

5. 警告及び注意事項

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の臨床データは限られている。REGEN-COV の使用に関して、これまでに報告されていない重篤な有害事象や予期せぬ有害事象が発現する可能性がある。

5.1 アナフィラキシー及び注入に関連した反応を含む過敏症

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の投与により、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が報告されている。臨床的に重大な過敏性反応やアナフィラキシーの徴候や症状が生じた場合は、直ちに投与を中止し、適切な投薬及び/又は支持療法を開始すること。

REGEN-COV の投与により、点滴中及び点滴後24時間以内に注入に関連した反応の発現が認められている。これらの反応は重度又は生命を脅かす可能性がある。

注入に関連した反応の徴候や症状には以下が挙げられる。

 発熱,呼吸困難,酸素飽和度低下,悪寒,悪心,不整脈(心房細動,頻脈,徐脈など),胸痛 又は胸部不快感,脱力,精神状態変化,頭痛,気管支痙攣,低血圧,高血圧,血管浮腫,咽 喉刺激感,蕁麻疹などの発疹,そう痒症,筋肉痛,血管迷走神経性反応(失神寸前の状態, 失神など),浮動性めまい,疲労,発汗「全体的な安全性の要約(6.1項)参照]。

注入に関連した反応が生じた場合は、注入速度を遅くするか中止することを検討し、適切な 投薬及び/又は支持療法を行うこと。

また、緊急使用許可の下での REGEN-COV の使用による、点滴後24時間以上経過してからの 過敏症反応の発現が報告されている。

5.2 REGEN-COV 投与後の臨床的悪化

REGEN-COV 投与後の COVID-19の臨床的悪化が報告されており、発熱、低酸素症又は呼吸 困難の増加、不整脈(心房細動、頻脈、徐脈など)、疲労、精神状態変化などの徴候又は症状が 生じる可能性がある。これらの事象の一部は入院が必要となった。これらの事象が REGEN-COV の使用に関連するものなのか、

COVID-19の進行によるものなのかは不明である。

5.3 重度の COVID-19患者におけるベネフィットの限界とリスクの可能性

COVID-19により入院した患者では、REGEN-COV(casirivimab 及び imdevimab)による治療のベネフィットは認められていない。REGEN-COV のようなモノクローナル抗体は、COVID-19により入院し、高流量酸素又は人工呼吸を要する患者に投与された場合、臨床転帰を悪化させる可能性がある。よって、以下の患者への REGEN-COV の使用は認可されていない $[[\overline{N}]]$ れた使用法の制限」を参照]。

- COVID-19 により入院している患者,又は
- COVID-19 により酸素療法を要する患者,又は
- COVID-19 に関連しない基礎疾患により長期にわたって酸素療法を受けており、COVID-19 によってベースライン時に酸素流量の増加を要する患者。

6. 全体的な安全性の要約

6.1 治験における経験

入院中及び非入院中の被験者を対象とした治験では、全体で9,000例を超える被験者がREGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の点滴静注を受けた。

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の安全性は、COVID-19を発症した6,311例の外来(非入院)患者を対象とした第1/2/3相試験である COV-2067試験の解析結果に基づいている。この試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験であり、点滴開始前3日以内に検体を採取して SARS-CoV-2ウイルス感染が初めて陽性と判定された、軽度から中等度の COVID-19を有する被験者を対象としている。この試験の第3相では、casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg(n=827),casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg(n=1,849),casirivimab 4,000 mg 及び imdevimab 4,000 mg の n=1,843)を被験者に単回点滴静注した。REGEN-COV は、casirivimab 4,000mg 及び imdevimab 4,000mg の用量では認可されていない。Casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg 及び imdevimab 4,000mg の用量では認可されていない。Casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg は本 EUA の下では認可されなくなった [治験の結果及びEUA の裏付けとなるデータ (n) 参照]。

第1/2/3相試験の併合解析では、REGEN-COV を認可された用量又はそれ以上の用量で投与した4,206例の被験者のうち10例(0.2%)にグレード2以上の重症度の注入に関連した反応(治験責任医師が因果関係があると評価した有害事象)が認められた「警告及び注意事項(5.1項)参照」。

全体では,第1/2/3相試験において,REGEN-COV 8,000 mg を投与した3例と,casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg を投与した1例に,注入に関連した反応(蕁麻疹,そう痒症,潮紅,発熱,息切れ,胸部絞扼感,悪心,嘔吐,発疹)が発現し,その結果,点滴を永久的に中止した。事象はすべて回復した [*警告及び注意事項(5.1項)参照*]。

REGEN-COV を投与した被験者で、臨床プログラムにおいてアナフィラキシー反応が報告されている。この事象は、点滴終了後1時間以内に始まり、少なくとも1件でエピネフリン投与などの処置が必要であった。この事象は回復した。

皮下投与の安全性は、成人健常人を対象として安全性及び薬物動態プロファイルを評価した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である HV-2093試験の解析結果に基づく。REGEN-COV (n=729)又はプラセボ (n=240)に3:1で無作為に被験者を割り付けた。Casirivimab 及び imdevimab 群とプラセボの各群において、単回投与後にそれぞれ12%及び4%の被験者に注射部位反応が認められた。Casirivimab 及び imdevimab 群の皮下投与による残りの安全性所見は、COV-2067試験での点滴静注で認められた安全性と同様であった。

7. 患者モニタリングに関する推奨事項

点滴中は患者を臨床的にモニタリングし、点滴又は皮下投与終了後少なくとも1時間は患者を観察する [警告及び注意事項 (5.1項) 及び治験における経験 (6.1項) 参照]。

8. 有害反応及び投薬過誤の報告要件及び報告方法

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の安全性を評価する治験が進行中である *[全体的な安全性の要約(6項)参照*]。

REGEN-COV の使用中に発現し、REGEN-COV に関連する可能性があると考えられるすべての投薬過誤及び重篤な有害事象*を報告するための FDA MedWatch フォームの記入は必須であり、処方した医療従事者及び/又は医療従事者の指名した者が行わなければならない。これらの有害事象は、事象の発現から7暦日以内に報告する必要がある。

*重篤な有害事象の定義は以下の通りである。

- 死亡
- 生命を脅かす有害事象
- 入院又は既存の入院の延長
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、若しくは通常の生活機能が実質的に遂行できなくなるもの
- 先天異常/先天性欠損
- 死亡,生命を脅かす事象,入院,障害,先天性異常を防ぐための医学的又は外科的介入

重篤かつ予期せぬ有害事象が発現し、REGEN-COVの使用に関連していると思われる場合、処方した医療提供者及び/又は医療提供者が指名した者は、以下のいずれかの方法でMedWatchフォームに記入してFDAに提出する必要がある。

- オンラインの次のページで報告書に記入し、提出する: <u>www.fda.gov/medwatch/report.htm</u>, 又 は
- 郵便料金支払い済みの FDA フォーム 3500 (https://www.fda.gov/media/76299/download) に記入して提出すること。返送は以下の方法で行う。
 - 郵送 (MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787), 又は
 - o Fax (1-800-FDA-0178), 又は
- 電話(1-800-FDA-1088)で報告書を請求する。

重要: MedWatch に有害事象や投薬過誤を報告する際には、詳細情報についてフォームすべてに記入すること。FDA に報告する情報は、可能な限り詳細かつ完全であることが重要である。記載すべき情報:

- 患者背景(患者のイニシャル,生年月日など)
- 関連する既往歴
- 入院及び病気の経過に関連する詳細
- 併用薬
- REGEN-COV 投与に関連する有害事象の発現時期
- 臨床検査及びウイルス検査の情報
- 事象の転帰及び追加の追跡調査に関する情報 (MedWatch 報告時に入手可能な場合)。追加情報が得られた場合は、追跡調査に関する情報の続報を行うこと。

以下の手順は、安全性の追跡に必要な情報を提供する際に重要である。

- 1) セクション A, ボックス 1 の「Patient Identifier (患者識別子)」に患者のイニシャルを記入する。
- 2) セクション A, ボックス 2 に, 患者の生年月日又は年齢を記入する。
- 3) セクション B, ボックス 5 に, 事象の詳細を記入する。
 - a. 1 行目に「REGEN-COV use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)(緊 急使用許可(EUA)の下での COVID-19 に対する REGEN-COV の使用)」と記入する。
 - b. 投薬過誤及び/又は有害事象を詳細に報告する。本未承認薬の安全性を継続的に評価するには、患者及び有害事象/投薬過誤に関する情報を詳細に提供することが重要である。 上記の記載すべき情報を参照してください。

- 4) セクション G, ボックス 1 に, 氏名と住所を記入する。
 - a. 報告書の責任者である処方した医療提供者又は医療提供者が指名した者の氏名及び連絡 先を記入する。
 - b. 治療機関の住所(医療提供者のオフィスの住所ではない)を記入する。

9. その他の報告義務

医療施設及び医療提供者は、米国保健社会福祉省の指示に従い、HHS Protect, Teletracking 又は米国医療安全ネットワーク(NHSN)を通じて、治療情報及び利用データを報告しなければならない。

さらに、FDA MedWatch フォームのコピーをすべて、以下に提出すること。

Regeneron Pharmaceuticals, IncFax: 1-888-876-2736

電子メール: medical.information@regeneron.com

又は、Regeneron Pharmaceuticals に電話(1-844-734-6643)で有害事象を報告すること。

10. 薬物相互作用

REGEN-COV は、2つのモノクローナル抗体(mAb)、casirivimab と imdevimab からなるが、これらのモノクローナル抗体は腎排泄されず、チトクロム P450酵素で代謝されない。したがって、腎排泄される併用薬やチトクロム P450酵素の基質、誘導剤、阻害剤である併用薬との相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

11. 特別な集団への投与

11.1 妊娠

リスクの要約

主な先天異常,流産,又は母体や胎児のへ有害な転帰について,薬剤に関連したリスクを評価するデータは十分には存在しない。REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) は,潜在的なベネフィットが母体及び胎児に対する潜在的なリスクを上回る場合にのみ,妊娠中に使用すること。

Casirivimab と imdevimab を用いた非臨床生殖毒性試験は実施されていない。ヒト胎児組織を用いた casirivimab と imdevimab の組織交差反応性試験では、臨床的に懸念される結合は検出されなかった。ヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) 抗体は胎盤関門を通過することが知られているため、casirivimab 及び imdevimab は、母親から発育中の胎児に移行する可能性がある。Casirivimab と imdevimab の移行の可能性によって、発育中の胎児に治療上のベネフィットやリスクが生じるかどうかは不明である。

対象患者集団における主な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。 すべての妊娠には、先天異常、流産、又はその他の有害な転帰のバックグラウンドリスクがあ る。米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における主な先天異常及び流産の推定バッ クグラウンドリスクは、それぞれ2~4%及び15~20%である。

11.2 授乳

リスクの要約

Casirivimab 及び/又は imdevimab のヒト乳汁又は畜乳中における存在,母乳栄養の乳児への影響,又は乳汁産生への影響に関するデータはない。母体の IgG はヒト乳汁中に存在することが知られている。母乳栄養の発達上及び健康上の利点は、母親の REGEN-COV (casirivimab 及

び imdevimab) に対する臨床上の必要性、及び REGEN-COV や母親の基礎疾患による母乳栄養の乳児への潜在的な悪影響と併せて考慮する必要がある。COVID-19に罹患している授乳中の女性は、乳児が COVID-19に曝露しないように、臨床ガイドラインに従うことが必要である。

11.3 小児への使用

REGEN-COV は、12歳未満又は体重が40 kg 未満の小児患者への使用は認められていない。Casirivimab 及び imdevimab の安全性及び有効性は、進行中の治験で、小児及び青年期の患者を対象として評価中である。推奨される投与法は、12歳以上かつ体重が40kg 以上の患者において、成人で認められたものと同程度の casirivimab 及び imdevimab の血清曝露をもたらすと予想されるが、これは同程度の体重の成人が COV-2067試験及び HV-2093試験に組み入れられたためである。

11.4 高齢者への使用

COV-2067試験で無作為化された SARS-CoV-2感染患者4,567例のうち,14%が65歳以上,4%が75歳以上であった。HV-2093試験で無作為化された974例のうち,13%が65歳以上,2%が75歳以上であった。若年患者と比較した場合の,高齢患者における casirivimab 及び imdevimab の薬物動態 (PK) の違いは不明である [治験の結果及びEUA の裏付けとなるデータ (18.1項) 参照]。

11.5 腎機能障害

Casirivimab 及び imdevimab は尿中にそのまま排出されないため、腎機能障害が casirivimab 及び imdevimab への曝露量に影響を与えることはないと考えられる。

11.6 肝機能障害

Casirivimab 及び imdevimab の PK に対する肝機能障害の影響は不明である。

11.7 その他の特別な集団

その他の共変量(性別,人種,体重,疾患の重症度など)が casirivimab 及び imdevimab の PK に及ぼす影響は不明である。

12. 過量投与

臨床試験では、最高8,000 mg (casirivimab と imdevimab がそれぞれ4,000 mg, 推奨用量の3倍 超) の投与を行ったところ、用量制限毒性は認められなかった。過量投与の治療は、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察などの一般的な支持療法で行うべきである。 REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の過量投与に対する特定の解毒薬はない。

13. 製品の詳細

Casirivimab は、ヒト免疫グロブリン G-1(IgG1)モノクローナル抗体(mAb)であり、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞懸濁培養で組換え DNA 技術によって作製された2本の重鎖と2本の軽鎖からなる共有結合ヘテロ四量体で、分子量は約145.23 kDa である。

Casirivimab 注射剤は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色の無菌溶液であり、単回点滴静注用バイアルに入っている。希釈して300 mg/2.5 mL (120 mg/mL) 又は1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) の溶液にし、imdevimab と併用投与しなければならない。バイアルの栓は天然ゴムラテックスを使用していない。

- Casirivimab: 2.5 mL の各溶液中に, casirivimab (300 mg), L-ヒスチジン (1.9 mg), L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物 (2.7 mg), ポリソルベート 80 (2.5 mg), スクロース (200 mg), 及び注射用水 (USP) が含まれる。pH は 6.0 である。
- Casirivimab: 11.1 mL の各溶液中に, casirivimab (1,332 mg), L-ヒスチジン (8.3 mg), L-ヒスチジン (8.3 mg), L-ヒスチジンー塩酸塩一水和物 (12.1 mg), ポリソルベート 80 (11.1 mg), スクロース (888 mg), 及び注射用水 (USP) が含まれる。pH は 6.0 である。

Imdevimab は、ヒト IgG1 mAb であり、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞懸濁培養で組換え DNA 技術によって作製された2本の重鎖と2本の軽鎖からなる共有結合ヘテロ四量体で、分子量は約144.14 kDa である。

Imdevimab 注射剤は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色の無菌溶液で、点滴静注用単回投与バイアルに入っており、希釈して300 mg/2.5 mL (120 mg/mL) 又は1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL) の溶液にし、casirivimab と併用投与しなければならない。バイアルの栓は天然ゴムラテックスを使用していない。

- Imdevimab: 2.5 mL の各溶液中に, imdevimab (300 mg), L-ヒスチジン (1.9 mg), L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物 (2.7 mg), ポリソルベート 80 (2.5 mg), スクロース (200 mg), 及び注射用水 (USP) が含まれる。pH は 6.0 である。
- Imdevimab: 11.1 mL の各溶液中に, imdevimab (1,332 mg), L-ヒスチジン (8.3 mg), L-ヒスチジン (8.3 mg), L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物 (12.1 mg), ポリソルベート 80 (11.1 mg), スクロース (888 mg), 及び注射用水 (USP) が含まれる。pH は 6.0 である。

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab 溶液) 注射剤は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色の無菌溶液で、点滴静注用単回投与バイアルに入っており、希釈して用いる。バイアルの栓は天然ゴムラテックスを使用していない。

• 10 mL の各溶液中に, casirivimab (600 mg), imdevimab (600 mg), L-ヒスチジン (7.4 mg), L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物(10.9 mg), ポリソルベート 80(10.0 mg), スクロース(800 mg), 及び注射用水 (USP) が含まれる。pH は 6.0 である。

14. 臨床薬理

14.1 作用機序

Casirivimab(IgG1 κ)及び imdevimab(IgG1 λ)は、Fc 領域が修飾されていない2種類の遺伝子組換えヒト mAb である。Casirivimab 及び imdevimab は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の受容体結合領域(RBD)の非重複エピトープに結合し、解離定数 KD はそれぞれ45.8 pM 及び46.7 pM である。Casirivimab,imdevimab,及び casirivimab と imdevimab の併用は、ヒト ACE2 受容体への RBD の結合を阻害し、IC50値はそれぞれ56.4 pM、165 pM,及び81.8 pM であった [微生物学/耐性に関する情報(15章参照)]。

14.2 薬理作用

COV-2067試験では、COVID-19に罹患した外来患者を対象に、REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) を推奨用量の6.66倍までの用量 (casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg, casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg, casirivimab 4,000 mg 及び imdevimab 4,000 mg) で

評価した。REGEN-COV のすべての用量で、ウイルス量と臨床転帰に基づき、有効性に関して平坦な用量反応関係が確認された。Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg の点滴静注及び casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg の皮下投与では、被験者のウイルス量 $(\log_{10}$ コピー/mL) は同程度に減少した。ただし、症状を有する患者の治療における皮下の投与経路については、限られた臨床結果のデータしかない。

14.3 薬物動態

Casirivimab と imdevimab はいずれも、単回点滴静注後に、REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) の各用量 (casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg から casirivimab 4,000 mg 及び imdevimab 4,000 mgg) の間で直線的かつ用量比例的な薬物動態 (PK) を示した。各抗体の (casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg) 単回点滴静注後の PK パラメータの要約を表 4に示す。

表 4 COV-2067試験で REGEN-COV の casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg を単回点 滴静注した後の casirivimab 及び imdevimab の PK パラメータの要約

PK パラメータ ¹	Casirivimab	Imdevimab
C _{eoi} (mg/L) ²	192 (80.9)	198 (84.8)
C_{28} (mg/L) 3	46.2 (22.3)	38.5 (19.7)

¹ 平均 (標準偏差)

Casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg の単回皮下投与後の PK パラメータの要約を表 5に示す。

表 5 REGEN-COV の casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg を単回皮下投与した後の casirivimab 及び imdevimab の PK パラメータの要約

PK パラメータ ^{1,5}	Casirivimab	Imdevimab
C _{max} (mg/L)	55.6 (22.2)	52.7 (22.5)
t _{max} (日) ²	8.00 (4.00, 87.0)	7.00 (4.00, 15.0)
AUC ₀₋₂₈ (mg•日/L)	1060 (363)	950 (362)
AUC _{inf} (mg•日/L) ³	2580 (1349)	1990 (1141)
C ₂₈ (mg/L) ⁴	30.7 (11.9)	24.8 (9.58)
半減期(日)	31.8 (8.35)	26.9 (6.80)

¹ 平均 (標準偏差)

^{2 1}時間の点滴終了時の濃度

³ 治験実施計画書で定義された投与から28日後(29日目)に認められた濃度

² 中央値(範囲)

³ 外挿部分が AUCinfの20%未満の被験者について報告された値

⁴ 投与から28日後(29日目)に認められた濃度

⁵ 1200 mg の皮下投与による casirivimab 及び imdevimab の24時間後の血清中平均濃度 (C₂₄) (標準 偏差)は、それぞれ22.5 (11.0) mg/L 及び25.0 (16.4) mg/L

特別な集団

様々な共変量(年齢、性別、人種、体重、疾患の重症度、肝機能障害など)が casirivimab 及び imdevimab の PK に及ぼす影響は不明である。分子量が69 kDa を超える mAb は腎排泄を受けないことが知られているため、腎機能障害は、casirivimab 及び imdevimab の PK に影響を与えないと予想される。同様に、透析も casirivimab 及び imdevimab の PK に影響を与えないと予想される。

薬物間相互作用

Casirivimab 及び imdevimab は、腎排泄されず、チトクロム P450酵素によって代謝されない mAb である。したがって、腎排泄される併用薬やチトクロム P450酵素の基質、誘導剤、阻害剤 である併用薬との相互作用が生じる可能性は低いと考えられる [薬物相互作用 (10章) 参照]。

15. 微生物学/耐性に関する情報

抗ウイルス活性

Vero E6細胞における SARS-CoV-2ウイルス中和アッセイにおいて, casirivimab, imdevimab, 及び casirivimab と imdevimab の併用は SARS-CoV-2(USA-WA1/2020分離株)を中和し、EC50 値はそれぞれ37.4 pM(0.006 μ g/mL), 42.1 pM(0.006 μ g/mL), 31.0 pM(0.005 μ g/mL)であった。

SARS-CoV-2スパイクタンパク質を発現させた Jurkat 標的細胞を用いて, 抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (ADCC) 及び抗体依存性細胞貪食 (ADCP) を評価した。Casirivimab, imdevimab, 及び casirivimab と imdevimab の併用は, ヒトナチュラルキラー (NK) エフェクター細胞によって ADCC を媒介した。Casirivimab, imdevimab, 及び casirivimab と imdevimab の併用は, ヒトマクロファージによって ADCP を媒介した。Casirivimab, imdevimab, 及び casirivimab と imdevimab の併用は, 細胞ベースのアッセイでは補体依存性細胞毒性を媒介しなかった。

抗体依存性感染增強(ADE)

Casirivimab と imdevimab がウイルス侵入を媒介する可能性を、SARS-CoV-2スパイクタンパク質を有する偽型の組換え水胞性口内炎ウイルス(VSV)ウイルス様粒子(VLP)と混合培養した免疫細胞株において、それぞれの中和 EC_{50} 値の約10倍未満の mAb 濃度で評価した。 Casirivimab 単剤投与では媒介は生じなかったが、casirivimab と imdevimab の併用投与及び imdevimab 単剤投与では, $Fc\gamma R2+$ Raji 細胞及び $Fc\gamma R1+/Fc\gamma R2+$ THP1細胞への偽型の VLP の侵入を媒介した(全細胞での最大感染率は、imdevimab 単剤ではそれぞれ1.34%及び0.24%、casirivimab と imdevimab の併用ではそれぞれ0.69%及び0.06%)が、試験をした他の細胞株 (IM9、K562、Ramos、U937細胞)では認められなかった。

抗ウイルス耐性

Casirivimab と imdevimab の併用投与に耐性を示すウイルス変異体が発生することにより、治療が失敗する潜在的リスクがある。処方する医療提供者は、治療の選択肢を検討する際に、データが入手可能であればその地域での SARS-CoV-2変異体の有病率を考慮すること。

Casirivimab 又は imdevimab それぞれの存在下において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質をコードした組換え VSV の細胞培養で2回継代したところ、エスケープ変異体が同定されたが、casirivimab と imdevimab の併用下で2回継代した場合には、エスケープ変異体は同定されなかった。Casirivimab 単剤投与に対する感受性が低かった変異体には、K417E(182倍)、K417N(7倍)、K417R(61倍)、Y453F(438倍超)、L455F(80倍)、E484K(25倍)、F486V(438倍超)、Q493K(438倍超)にスパイクタンパク質のアミノ酸置換があるものが含まれていた。Imdevimab 単剤投与に対する感受性が低かった変異体には、K444N(755倍超)、K444Q(548倍超)、K444T(1,033倍超)、V445A(548倍超)の各置換体が含まれていた。Casirivimab と imdevimab の併用 投与では、K444T(6倍)と V445A(5倍)が置換した変異体への感受性が低かった。

循環 SARS-CoV-2で同定されたスパイクタンパク質変異体を有する VSV VLP 偽型を用いた中和アッセイでは、casirivimab 単剤投与に対する感受性が低かった変異体には E406D (51倍)、V445T (107倍)、E484Q (19倍)、G485D (5倍)、G476S (5倍)、F486L (61倍)、F486S (715倍超)、Q493E (446倍)、Q493R (70倍)、S494P (5倍)の置換体のあるものが含まれており、imdevimab単剤投与に対する感受性が低かった変異体には、P337L (5倍)、N439K (463倍)、N439V (4倍)、N440K (28倍超)、K444L (153倍)、K444M (1,577倍)、G446V (135倍)、N450D (9倍)、Q493R (5倍)、Q498H (17倍)、P499S (206倍)の置換体のあるものが含まれていた。G476D の置換体は、casirivimab と imdevimab の併用投与に影響 (4倍) していた。

Casirivimab と imdevimab は,単剤投与でも併用投与でも,B.1.1.7系統(英国型)で見られるすべてのスパイクタンパク質の置換体を発現する偽型 VLP,及び B.1.1.7系統やその他の循環系統で見られる N501Y のみを発現する偽型 VLP に対する中和活性を保持していた(表 6)。 Casirivimab と imdevimab の併用投与は,スパイクタンパク質のすべての置換体又は B.1.1351系統(南アフリカ型)で見られる K417N,E484K,N501Y の各置換体を発現する偽型 VLP,並びにすべてのスパイクタンパク質の置換体又は P.1系統(ブラジル型)で見られる主な置換体 K417T+E484K に対して中和活性を保持していたが,上記のように,imdevimab ではなく casirivimab 単剤投与で K417N 又は E484K を発現する偽型 VLP に対する活性が低かった。E484K 置換体は,B.1.526系統(ニューヨーク型)でも見られる。Casirivimab と imdevimab は,単独でも併用でも,B.1.427/B.1.429系統(カリフォルニア型)で見られる L452R 置換体に対する中和活性を保持していた。Casirivimab と imdevimab は,単独でも併用でも,B.1.617.2系統(インド型)で見られる L452R+K478T 置換体を発現する偽型 VLP に対する中和活性を保持していた。Casirivimab と imdevimab は併用で,B.1.617.1/B.1.617.3系統(インド型)で見られる L452R+E484Q 置換体を発現する偽型 VLP に対する中和活性が低かった。Casirivimab 単剤投与で,上記の E484Q を発現する偽型 VLP に対する中和活性が低かった。

表 6 Casirivimab と imdevimab の併用投与による SARS-CoV-2変異置換体の偽型ウイルス様粒子中和データ

スパイクタンパク質置換体を有する 系統	試験した主な置換体	感受性の倍の低下
B.1.1.7(英国型)	N501Y ^a	変化なしd
B.1.351 (南アフリカ型)	K417N, E484K, N501Y ^b	変化なし ^d
P.1 (ブラジル型)	K417T + E484Kc	変化なし d
B.1.427/B.1.429(カリフォルニア型)	L452R	変化なしd
B.1.526(ニューヨーク型) ^e	E484K	変化なしd
B.1.617.1/B.1.617.3(インド型)	L452R + E484Q	変化なしd
B.1.617.2(インド型)	L452R + K478T	変化なし ^d

- a 変異体スパイクタンパク質全体を発現する偽型 VLP を試験した。変異体では、野生型スパイクタンパク質からの以下の変化が見つかった: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H。
- b 変異体スパイクタンパク質全体を発現する偽型 VLP を試験した。変異体では、野生型スパイクタンパク質からの以下の変化が見つかった: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V。
- 変異体スパイクタンパク質全体を発現する偽型 VLP を試験した。変異体では、野生型スパイクタンパク質からの以下の変化が見つかった: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F。
- ^d 変化なし:感受性の低下が2倍以下。
- 。 ニューヨーク系統のすべての分離株に E484K 置換があるわけではない (2021年2月現在)。

偽型 VLP のデータが臨床転帰とどのように相関しているかは不明である。

COV-2067試験の中間データでは、1つの変異体(G446V)のみが対立遺伝子頻度15%以上で発現しており、これはヌクレオチド配列データのある66例中3例でそれぞれ1つの時点で検出されたことが示された(プラセボ群及び casirivimab 及び imdevimab 2,400 mg 投与群ではベースライン時に2例、casirivimab 及び imdevimab 8,000 mg 投与群では25日目に1例)。G446V 変異体は、偽型 VSV VLP 中和アッセイにおいて、imdevimab に対する感受性が野生型よりも135倍低かったが、casirivimab 単剤投与及び casirivimab と imdevimab の併用投与に対する感受性は保持していた。

Casirivimab と imdevimab の併用投与に対する耐性関連変異体は, SARS-CoV-2の受容体結合領域を標的とする他の mAb に対して交差耐性を示す可能性がある。その臨床的な影響は不明である。

免疫反応の減弱

抗体の投与により、SARS-CoV-2に対する内因性の免疫反応が減弱し、患者が再感染しやすくなるという理論上のリスクがある。

16. 非臨床毒性

Casirivimab と imdevimab を用いた癌原性、遺伝毒性、生殖毒性の試験は実施されていない。

カニクイザルを対象とした毒性試験では、casirivimab 及び imdevimab の静脈内投与時に副作用は認められなかった。有害ではない肝臓所見(AST 及び ALT の軽微な一過性の上昇)が認められた。

ヒト成人及び胎児組織を用いた casirivimab と imdevimab の組織交差反応性試験では、臨床的 に懸念される結合は検出されなかった。

17. 動物における薬理学的及び有効性データ

Casirivimab と imdevimab の併用投与は、SARS-CoV-2感染症のアカゲザル及びシリアンゴールデンハムスターの治療モデルで評価されている。Casirivimab と imdevimab を25 mg/kg 又は150 mg/kg でアカゲザル(各投与群: n=4)に感染1日後に治療目的で併用投与したところ,ほとんどのアカゲザルで、負荷後4日目の鼻咽頭スワブ及び口腔スワブ中のゲノム及びサブゲノムのウイルス RNA が約1~2 \log_{10} 減少しており,プラセボを投与したアカゲザルと比較して肺の病理所見が減少していた。Casirivimab と imdevimab を5 mg/kg 及び50 mg/kg の用量でハムスターに感染1日後に治療目的で併用投与したところ,プラセボを投与したハムスターと比較して体重減少は少なかったが,肺組織のウイルス量には明確な効果は見られなかった。これらの所見の臨床現場への適用性は不明である。

18. 治験の結果及び EUA の裏付けとなるデータ

18.1 軽度から中等度の COVID-19 (COV-2067)

この EUA を裏付けるデータは、COV-2067(NCT04425629)試験の第1/2/3相の解析結果に基づいている。この試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験であり、軽度から中等度の COVID-19(COVID-19の症状があり、入院していない)患者の治療への REGEN-COV(casirivimab 及び imdevimab)の使用について評価した。コホート1には、入院しておらず、重症度が軽度以上の COVID-19症状が1つ以上ある成人患者を登録した。SARS-CoV-2ウイルス感染が陽性と判定されてから3日以内に治療を開始した。第3相の主要有効性解析の被験者は、2章に示すように、重度の COVID-19に進行するリスクが高いという基準を満たしていた。

この第3相試験では、重度の COVID-19のリスク因子が1つ以上ある4,567例を、casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg 群 (n=838)、casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg 群 (n=1,529)、casirivimab 4,000 mg 及び imdevimab 4,000 mg 群 (n=700)、又はプラセボ群 (n=1,500) に無作為 に割り付け単回点滴静注した。第3相開始時の REGEN-COV の用量は、各成分4,000 mg と1,200 mg の2種類であった。しかし、第1/2相の有効性解析で各成分の用量4,000 mg と1,200 mg が同様 であることが示されたことに基づき、第3相では各成分1,200 mg とプラセボ、各成分600 mg とプラセボを比較するように治験実施計画書を修正した。

比較は、REGEN-COV の特定の用量に無作為に割り付けた被験者と、同時にプラセボに割り付けられた被験者とで行った。

リスク因子が1つ以上ある無作為化されたすべての被験者において、ベースライン時の年齢中央値は50歳(被験者の13%が65歳以上)、被験者の52%が女性、84%が白人、36%がヒスパニック系又はラテン系、5%が黒人であった。ベースライン時の症状データが得られた被験者では、15%で軽度の症状、42%で中等度の症状、42%で重度の症状が見られ、2%が無症状であり、症状の持続期間の中央値は3日、ベースライン時の平均ウイルス量は6.2 log₁₀コピー/mL であった。

ベースライン時の患者背景及び疾患特性は, casirivimab 及び imdevimab 投与群とプラセボ投与群とでバランスが取れていた。

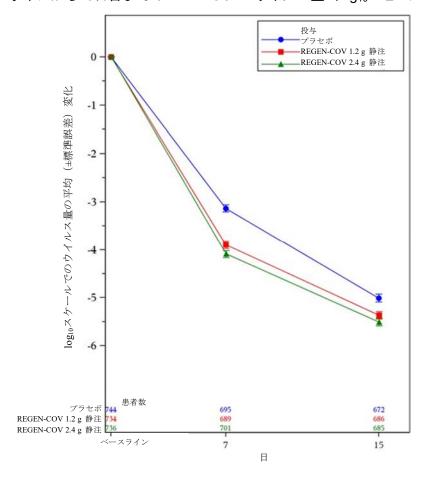
主要評価項目は、無作為化の際に鼻咽頭(NP)スワブから得られた SARS-CoV-2 RT-qPCRの 結果が陽性で、重症の COVID-19のリスク因子が1つ以上ある被験者(すなわち、修正後の最大 の解析対象集団 [mFAS]) において、29日目までに COVID-19関連の入院又は死因を問わない 死亡が1回以上発現した被験者の割合とした。mFASでは、事象(29日目までのCOVID-19関連 の入院又は死因を問わない死亡)は, casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg 投与群では7例(1.0%) で発現したのに対し、プラセボ群に同時に無作為化された被験者では24例(3%)であり、プラ セボ群より COVID-19関連の入院又は死因を問わない死亡が70%少ないことが示された (p=0.0024)。事象は, casirivimab 1,200 mg + imdevimab 1,200 mg 投与群では18例(1.3%)で発 現したのに対し、プラセボ群に同時に無作為化された被験者では62例(5%)であり、プラセボ 群より71%少ないことが示された(REGEN-COV 群1%に対してプラセボ群5%, p<0.0001)。1,200 mg の解析では、REGEN-COV 群とプラセボ群でそれぞれ1例が死亡し (p=1.0), 2,400 mg の解 析では、REGEN-COV 群とプラセボ群でそれぞれ1例と3例が死亡していた (p=0.3721)。全体で は, 用量 casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg と, casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mgでは、同程度の効果が認められ、用量効果がないことが示された。したがって、本 EUAの 下では、用量 casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg が認可され、用量 casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg は認可されなくなった (表 7参照)。結果は、ベースライン時の鼻咽頭 ウイルス量が106コピー/mL 超であること, 又は血清学的状態によって定義された患者のサブグ ループ間で一致していた。

表 7 29日目までに COVID-19関連の入院又は死因を問わない死亡が発現した被験者の割合

	Casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg (静注)	プラセボ	Casirivimab 1,200 mg + imdevimab 1,200 mg (静注)	プラセボ
	n=736	n=748	n=1,355	n=1,341
1件以上の事象が発現 した被験者の数 (COVID-19関連の入 院又は死因を問わない死亡)	7 (1.0%)	24 (3.2%)	18 (1.3%)	62 (4.6%)
リスク低下率	70% (p=0.0024)		71% (p<	(0.0001)

REGEN-COV の投与により、ベースラインから7日目までの LS 平均ウイルス量(\log_{10} コピー/mL)が、プラセボと比較して統計学的に有意に減少した(casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg で $-0.71\log_{10}$ コピー/mL,2,400 mg で $-0.86\log_{10}$ コピー/mL,p<0.0001)。減少は、mFAS 集団全体,及びベースラインのウイルス量が106コピー/mL 超の被験者やベースラインで血清反応陰性であった被験者など、他のサブグループでも認められた。個々の用量で一貫した効果が認められ、用量効果がないことが示された。図 1は、15日目までの経時的な SARS-COV-2ウイルス量のベースラインからの平均変化量を示している。

図 1 ベースラインから15日目までの SARS-COV-2ウイルス量(log₁₀コピー/mL)の変化



REGEN-COV 1.2 g IV = casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg の点滴静注 REGEN-COV 2.4 g IV = casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg の点滴静注

治験用の症状日誌に記録された症状消失までの期間の中央値は、REGEN-COV 投与群では10日であったのに対し、プラセボ投与群では14日であった(casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg とプラセボの比較では p=0.0001、casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg とプラセボの比較では p<0.0001)。評価した症状は、発熱、悪寒、咽喉痛、咳嗽、息切れや呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、眼充血や涙、体の痛み、味覚や嗅覚の喪失、疲労、食欲不振、錯乱、浮動性めまい、胸部圧迫感や絞扼感、胸痛、胃痛、発疹、くしゃみ、痰、鼻水であった。COVID-19の症状消失までの期間は、無作為化から、被験者が咳嗽、疲労、頭痛を除く上記の症状(「軽度/中等度の症状」[1点]又は「症状なし」[0点])のすべてについて「症状なし」(0点)と判定した最初の日までの期間と定義した。

19. 供給/保管及び取り扱い方法

供給方法

Casirivimab と imdevimab の合剤の注射剤は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の、 無色から淡黄色の無菌溶液であり、単回投与バイアルで供給される。表 8参照。

Casirivimab 注射剤は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色の無菌溶液であり、単回投与バイアルで供給される。表 9参照。

Imdevimab 注射剤は、防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色の無菌溶液であり、単回投与バイアルで供給される。表 9参照。

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) 注射剤は以下の剤形が入手可能である。

- 1) 2 つの抗体 casirivimab と imdevimab を 1:1 の比率で合剤にした 1 本のバイアル。
- 2) 個別のバイアルに入った個々の抗体溶液で、個別のカートンや投与パックで供給されることもある。

 抗体
 濃度
 パッケージのサイズ
 NDC番号

 REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab)
 10 mL 当たり 600 mg/600 mg (1 mL 当たり60 mg/600 mg)
 1箱当たり1バイアル 1箱当たり1バイアル 91 mL 1箱当たり1バイアル 1箱当たり1バイアル
 61755-039-01

表 8 Casirivimab と imdevimab の合剤

個々の CASIRIVIMAB と IMDEVIMAB 溶液は併用投与すること。

抗体	濃度	パッケージのサイズ	NDC 番号
Casirivimab	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	1箱当たり1バイアル	61755-024-01
REGN10933	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	1箱当たり1バイアル	61755-026-01
Imdevimab	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	1箱当たり1バイアル	61755-025-01
REGN10987	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	1箱当たり1バイアル	61755-027-01

表 9 各パッケージのサイズ

REGEN-COV の各投与パックには, casirivimab [REGN10933] 及び imdevimab [REGN10987] のバイアルが十分な数入っており,最大2回分の治療用量(casirivimab 600 mg 及び imdevimab 600 mg) を調製できる。表 10参照。

表 10 Casirivimab 1,200 mg 及び imdevimab 1,200 mg の投与パック

投与パックのサイズ	投与パックの構成	濃度	投与パックの NDC 番号	
2箱	Casirivimab REGN10933 1箱 (NDC 61755-024-01)	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	61755-035-02	
2/18	Imdevimab REGN10987 1箱 (NDC 61755-025-01)	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	01733-033-02	
9.25	Casirivimab REGN10933 4箱 (NDC 61755-026-01)	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	61755-036-08	
8箱	Imdevimab REGN10987 4箱 (NDC 61755-027-01)	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	01733-030-08	
5箱	Casirivimab REGN10933 1箱 (NDC 61755-024-01)	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	61755-037-05	
5相	Imdevimab REGN10987 4箱 (NDC 61755-027-01)	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	01733-037-03	
5 des	Casirivimab REGN10933 4箱 (NDC 61755-026-01)	300 mg/2.5 mL (120 mg/mL)	61755 038 05	
5箱	Imdevimab REGN10987 1箱 (NDC 61755-025-01)	1,332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)	61755-038-05	

保管及び取り扱い

Casirivimab は防腐剤不使用。未使用分は廃棄すること。Imdevimab は防腐剤不使用。未使用分は廃棄すること。

未開封の casirivimab と imdevimab のバイアルは,元の箱に入れて光に当たらないようにし,2 ~8°C(36~46°F)で冷蔵保存する。

凍らせないこと。振らないこと。直射日光にさらさないこと。

バイアル内の溶液は、投与前に希釈する必要がある。調製した輸液は直ちに使用すること。 直ちに投与できない場合、casirivimab と imdevimab を希釈した輸液は $2\sim8^{\circ}$ C($36\sim46^{\circ}$ F)の冷蔵庫で36時間以内、又は最高 25° C(77° F)の室温で4時間以内保管する。冷蔵保存した場合、投与前に輸液を約30分平衡化させて室温にする。

調製したシリンジは直ちに投与すること。直ちに投与できない場合, casirivimab と imdevimab を調製したシリンジは $2\sim8^{\circ}$ C($36\sim46^{\circ}$ F)の冷蔵庫で4時間以内,又は最高 25° C(77° F)の室温で4時間以内保管する。冷蔵保存した場合,投与前にシリンジを約20分平衡化させて室温にする。

20. 患者カウンセリング情報

REGEN-COV (casirivimab 及び imdevimab) を投与された患者は、自己隔離を継続し、CDC のガイドラインに従って感染制御手段(マスクの着用、隔離、ソーシャルディスタンス、持ち物の共有の回避、「触れることの多い」表面の清掃及び消毒、頻繁な手洗いなど)を取ること。「患者、親、介護者向けファクトシート」も併せて参照すること。

21. 連絡先情報

追加情報は <u>www.REGENCOV.com</u> を参照すること。 質問がある場合の連絡先: Regeneron 社 (1-844-734-6643)

REGENERON

製造元:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River RoadTarrytown, NY 10591-6707
©2021 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

改訂日:2021年6月

ANNEX I (corr. 2) 1, 2

CONDITIONS OF USE, CONDITIONS FOR DISTRIBUTION, PATIENTS TARGETED AND CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING ADRESSED TO MEMBER STATES

FOR

UNAUTHORISED PRODUCT

AVAILABLE FOR USE

¹ A correction was made regarding the shelf life of the medicinal product. In addition, some formatting changes were introduced (3 March 2021).

² A correction was made to change the tables and figures references. In addition, some formatting changes were introduced. (24 March 2021).

This medicine is subject to additional monitoring. This enables new safety information to be identified quickly. Healthcare Professionals are asked to report any suspected adverse reactions. For information on reporting side effects, see section 6.

1. MEDICINAL PRODUCT FOR USE

Name of the medicinal product for Use: TBC

- Active substance(s): casirivimab and imdevimab (REGN-COV2)
- Pharmaceutical form: Concentrate for solution for infusion
- Route of administration: Intravenous infusion
- Strength: 120 mg/mL of casirivimab and 120 mg/mL of imdevimab

2. NAME AND CONTACT DETAILS OF THE COMPANY

Name: Regeneron Ireland DAC

Contact details: Roche Registration GmbH

Tel: +49 7624 14 2892 Fax: +49 7624 1015

Email: global.eu_regulatory_office@roche.com

3. TARGET POPULATION

For the treatment of confirmed COVID-19 in patients aged 12 years and older that do not require supplemental oxygen for COVID-19 and who are at high risk of progressing to severe COVID-19.

Risk factors may include but are not limited to:

- Advanced age
- Obesity
- Cardiovascular disease, including hypertension
- Chronic lung disease, including asthma
- Type 1 or type 2 diabetes mellitus
- Chronic kidney disease, including those on dialysis
- Chronic liver disease
- Immunosuppressed, based on prescriber's assessment. Examples include: cancer treatment, bone marrow or organ transplantation, immune deficiencies, HIV (if poorly controlled or evidence of AIDS), sickle cell anaemia, thalassaemia, and prolonged use of immuneweakening medications.

4. CONDITIONS FOR DISTRIBUTION

Medicinal product subject to medical prescription.

5. CONDITIONS OF USE

Casirivimab and imdevimab may only be administered in settings in which health care providers have immediate access to medications to treat a severe infusion reaction, such as anaphylaxis.

Limitation in Patients with Severe COVID-19

Monoclonal antibodies, such as casirivimab and imdevimab, may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients requiring high flow oxygen or mechanical ventilation with COVID-19.

5.1 Posology

Dosing recommendations

The recommended dose is 1200 mg of casirivimab and 1200 mg of imdevimab administered as a single intravenous infusion.

Treatment duration and monitoring

Administer as an intravenous infusion through an intravenous line containing a sterile, in-line or add-on 0.2-micron filter.

The rate of infusion may be slowed or interrupted if the patient develops any signs of infusion-associated events or other adverse events. Patients should be monitored during the infusion and for at least one hour after the completion of the infusion.

Specific Populations

Paediatric use

The safety and efficacy of casirivimab and imdevimab in children under 12 years of age have not yet been established. No data are available. No dosage adjustment is recommended in paediatric patients who are 12 years of age and older.

Geriatric use

No dose adjustment is required in patients \geq 65 years of age.

Renal Impairment

No dosage adjustment is recommended in patients with renal impairment.

Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of casirivimab and imdevimab have not been evaluated in patients with hepatic impairment. It is not known if dosage adjustment is appropriate in patients with hepatic impairment.

Method of administration

REGN-COV2 is for administration by intravenous infusion.

- 1. Remove the casirivimab and imdevimab vials from refrigerated storage and allow to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes before preparation. Do not expose to direct heat. Do not shake the vials.
- 2. Inspect casirivimab and imdevimab vials visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Should either be observed, the concentrates must be discarded, and new vials used.
 - The concentrates in each vial should be clear to slightly opalescent, colourless to pale vellow.
- 3. Obtain a prefilled IV infusion bag containing either 50 mL, 100 mL, 150 mL, or 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection.
- 4. Withdraw 10 mL of casirivimab and 10 mL of imdevimab from each respective vial using two separate syringes (see Table 1) and inject all 20 mL into a prefilled infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection (see Table 1). Discard any product remaining in the vial.
- 5. Gently invert infusion bag by hand approximately 10 times to mix. Do not shake.
- 6. This product is preservative-free and therefore, the diluted infusion solution should be administered immediately.
 - If immediate administration is not possible, store the diluted casirivimab and imdevimab infusion solution in the refrigerator between 2°C to 8°C for no more than 36 hours or at room temperature up to 25°C for no more than 4 hours. If refrigerated, allow the infusion solution to equilibrate to room temperature for approximately 30 minutes prior to administration.

Table 1: Recommended Dosing, Dilution and Administration Instructions for Casirivimab with Imdevimab for IV Infusion

Casirivimab with Imdevimab 2,400 mg Dose^a. Add:

- 10 mL of casirivimab (use 1 vial of 11.1 mL OR 4 vials of 2.5 mL) and
- 10 mL of imdevimab (use 1 vial of 11.1 mL OR 4 vials of 2.5 mL)

for a total of 20 mL into a prefilled 0.9% sodium chloride infusion bag and administer as instructed below $^{\rm b}$

Size of Prefilled 0.9% Sodium Chloride Infusion Bag	Maximum Infusion Rate	Minimum Infusion Time	
50 mL	210 mL/hr	20 minutes	
100 mL	360 mL/hr	20 minutes	
150 mL	510 mL/hr	20 minutes	
250 mL	540 mL/hr	30 minutes	

a 1,200 mg casirivimab and 1,200 mg imdevimab are added to the same infusion bag and administered together as a single intravenous infusion.

5.2 Contraindications

Hypersensitivity to casirivimab or imdevimab or to any of the excipients.

5.3 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity including Infusion-Related Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with administration of casirivimab and imdevimab. If signs or symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue administration and initiate appropriate medications and/or supportive care.

Infusion-related reactions have been observed with administration of casirivimab and imdevimab. These reactions may be severe or life threatening. Signs and symptoms of infusion related reactions may include fever, difficulty breathing, reduced oxygen saturation, chills, nausea, arrythmia (e.g., atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), chest pain or discomfort, weakness, altered mental status, headache, bronchospasm, hypotension, hypertension, angioedema, throat irritation, rash including urticaria, pruritus, myalgia, dizziness, fatigue, and diaphoresis. If an infusion-related reaction occurs, consider slowing or stopping the infusion and administer appropriate medications and/or supportive care.

5.4 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed. Casirivimab and imdevimab are monoclonal antibodies which are not renally excreted or metabolized by cytochrome P450 enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are renally excreted or that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes are unlikely.

Immune Response

Concomitant administration of REGN-COV2 with COVID-19 vaccines has not been studied.

5.5 Pregnancy and lactation

^b After infusion is complete, flush with 0.9% Sodium Chloride Injection

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of REGN-COV2 in pregnant women. Animal reproductive toxicity studies are not available, however, in a tissue cross-reactivity study with casirivimab and imdevimab using human foetal tissues, no binding of clinical concern was detected. Human immunoglobulin G1 (IgG1) antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, REGN-COV2 has the potential to be transferred from the mother to the developing foetus. It is unknown whether the potential transfer of casirivimab and imdevimab provides any treatment benefit or risk to the developing foetus. REGN-COV2 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk for the mother and the foetus considering all associated health factors.

Lactation

There are no available data on the presence of casirivimab and/or imdevimab in human milk or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which decrease to low concentrations soon afterwards. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REGN-COV2 and any potential adverse effects on the breastfed child from REGN-COV2 or from the underlying maternal condition. Breastfeeding individuals with COVID-19 should follow practices according to clinical guidelines to avoid exposing the infant to COVID-19.

Fertility

No fertility studies have been performed.

5.6 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

5.7 Overdose

There is no human experience of acute overdosage with REGN-COV2. Doses up to 8,000 mg (4,000 mg each of casirivimab and imdevimab, greater than 3 times the recommended dose) have been administered in clinical trials without dose-limiting toxicity. Treatment of overdose should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with REGN-COV2.

List of excipients:

L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydrate
polysorbate 80
sucrose
Water for Injection

5.8 Shelf life

After opening: Once opened, the medicinal product should be diluted and infused immediately.

After dilution: the diluted solution may be stored for up to 4 hours at room temperature (up to 25°C) or refrigerated between 2°C to 8°C for up to 36 hours.

Shelf life for unopened vials is 12 months.

5.9 Storage conditions

Store in a refrigerator at 2°C to 8°C in the original carton to protect from light.

Do not freeze.

Do not shake.

5.10 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. OTHER INFORMATION

Undesirable effects

Summary of the safety profile

Overall, more than 2,100 subjects have been exposed to intravenous casirivimab and imdevimab in clinical trials including healthy volunteers and patients.

The safety of casirivimab and imdevimab are based on analysis of data from study R10933-10987-COV-2067 a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase I/II clinical trial in ambulatory adults with mild to moderate COVID-19 symptoms who had a sample collected for the first positive SARS-CoV-2 viral infection determination within 3 days prior to the start of the infusion. Subjects were treated with a single infusion of 2,400 mg (1,200 mg casirivimab and 1,200 mg imdevimab) (N=258) or 8,000 mg (4,000 mg casirivimab and 4,000 mg imdevimab) (N=260), or placebo (n=262). The adverse events collected were infusion-related reactions and hypersensitivity reactions of moderate severity or higher through day 29, all serious adverse events (SAEs); and in phase 1 only, all grade 3 and 4 treatment-emergent adverse events.

Serious adverse events were reported in 4 subjects (1.6%) in the casirivimab and imdevimab 2,400 mg group, 2 subjects (0.8%) in the casirivimab and imdevimab 8,000 mg group, and 6 subjects (2.3%) in the placebo group. None of the SAEs were considered to be related to study drug. SAEs that were reported as Grade 3 or 4 adverse events were pneumonia, hyperglycemia, nausea and vomiting (2,400 mg casirivimab and imdevimab), intestinal obstruction and dyspnea (8,000 mg casirivimab and imdevimab are not authorized at the 8,000 mg dose (4,000 mg casirivimab and 4,000 mg imdevimab).

Tabulated summary of adverse reactions

Table 2 shows the adverse reactions ranked under headings of system organ class and frequency using the following convention: Very common ($\geq 1/10$); (Common ($\geq 1/100$) to 1/10); Uncommon ($\geq 1/1000$); Rare ($\geq 1/1000$); Very rare ($\leq 1/10000$); Not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: Tabulated list of adverse reactions:

System organ class	Frequency	Adverse Reaction
Injury, poisoning and	Uncommon	Infusion related reactions ¹
procedural complications		

¹ Symptoms reported as IRRs are described below in 'Hypersensitivity including anaphylaxis and Infusion-related reactions'.

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Infusion-related Reactions

Infusion-related reactions, of grade 2 or higher severity, were reported in 4 subjects (1.5%) in the 8,000 mg (4,000 mg casirivimab and 4,000 mg imdevimab) arm. These infusion-related reactions events were moderate in severity; and included pyrexia, chills, urticaria, pruritus, abdominal pain, and flushing. One infusion-related reaction (nausea) was reported in the placebo arm and none were reported in the 2,400 mg (1,200 mg casirivimab and 1,200 mg imdevimab) arm.

In two subjects receiving the 8,000 mg dose of casirivimab and imdevimab, the infusion-related reactions (urticaria, pruritus, flushing, pyrexia, shortness of breath, chest tightness, nausea, vomiting) resulted in permanent discontinuation of the infusion. All events resolved (see section 4.4).

One anaphylactic reaction was reported in the clinical program. The event began within 1 hour of completion of the infusion, and required treatment including epinephrine. The event resolved.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

Summary of relevant pharmacological properties

Mechanism of action

REGN-COV2 is a combination of two recombinant human IgG1 mAbs which are unmodified in the Fc regions, where each antibody targets the spike protein of SARS-CoV-2. REGN-COV2 exhibits neutralization activity with a concentration of 31.0pM (0.005 $\mu g/mL$) providing inhibition of 50% of viral infection in a plaque-reduction assay (PRNT50). Casirivimab and imdevimab binds to non-overlapping epitopes of the spike protein receptor binding domain (RBD). The blockage of the spike protein interaction with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) leads to inhibition of infection of host cells.

Antiviral activity

In a SARS-CoV-2 virus neutralization assay in Vero E6 cells, casirivimab, imdevimab, and REGN-COV2 neutralized SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) with a concentration of 37.4pM (0.006 $\mu g/mL$), 42.1pM (0.006 $\mu g/mL$), and 31.0pM (0.005 $\mu g/mL$) respectively, providing inhibition of 50% of viral infection in a plaque-reduction assay (PRNT50).

The *in vivo* effect of REGN-COV2 has been assessed in rhesus macaques and Syrian golden hamsters. Therapeutic administration of REGN-COV2 at 25 mg/kg or 150 mg/kg in rhesus macaques infected with SARS CoV-2 resulted in accelerated viral clearance in nasopharyngeal swabs and oral swabs, as well as reduced lung pathology, relative to placebo-treated animals. Therapeutic administration of REGN-COV2 at 5 mg/kg and 50 mg/kg doses in SARS-CoV-2 infected hamsters provided a therapeutic benefit as demonstrated by limited weight loss relative to placebo treated animals.

Antiviral Resistance

There is a potential risk of treatment failure due to the development of viral variants that are resistant to the casirivimab + imdevimab combination.

Escape variants were identified following 2 passages in cell culture of recombinant VSV encoding SARS-CoV-2 spike protein in the presence of casirivimab or imdevimab individually, but not following 2 passages in the presence of the casirivimab + imdevimab combination. Variants which showed reduced susceptibility to casirivimab individually included spike protein amino acid substitutions K417E (182-fold), K417N (7-fold), K417R (61-fold), Y453F (>438-fold), L455F (80-fold), E484K (25-fold), F486V (>438-fold) and Q493K (>438-fold). Variants which showed reduced susceptibility to imdevimab individually included K444N (>755-fold), K444Q (>548-fold), K444T (>1033-fold), and V445A (>548-fold) substitutions. The combination of casirivimab + imdevimab showed reduced susceptibility to K444T (6-fold) and V445A (5-fold) variants.

In neutralization assays using VSV pseudotyped with 39 different spike protein variants from circulating SARS-CoV-2 viruses casirivimab individually had reduced neutralization of Q409E (4-fold), G476S (5-fold) and S494P (5-fold) variants, and imdevimab individually had reduced neutralization of the N439K (463-fold) variant. The casirivimab + imdevimab combination retained activity against all variants tested.

The impact of individual mutations identified in either the United Kingdom B.1.1.7 variant or South African B.1.351 variant on neutralization potency of the individual mAbs, and the casirivimab + imdevimab combination in the VSV-based pseudovirus neutralization assay were evaluated. The casirivimab + imdevimab combination retained its highly potent neutralizing capacity against the B.1.1.7 and the B.1.351 variants. Both individual mAbs retained their potency against the B.1.1.7 variant. Imdevimab retained its potency against the B.1.351 variant.

In clinical trial R10933-10987-COV-2067, interim data indicated only one variant (G446V) occurring at an allele fraction ≥15%, which was detected in 3/66 subjects who had nucleotide sequencing data, each at a single time point (two at baseline in subjects from placebo and 2,400 mg casirivimab + imdevimab combination groups, and one at Day 25 in a subject from the 8,000 mg casirivimab + imdevimab combination group). The G446V variant had reduced susceptibility to imdevimab of 135-fold compared to wild-type in a VSV pseudoparticle neutralization assay but retained susceptibility to casirivimab and the casirivimab + imdevimab combination.

It is possible that resistance-associated variants to the casirivimab + imdevimab combination could have cross-resistance to other mAbs targeting the receptor binding domain of SARS-CoV-2. The clinical impact is not known.

<u>Immune Response Attenuation</u>

There is a theoretical risk that antibody administration may attenuate the endogenous immune response to SARS-CoV-2 and make patients more susceptible to re-infection.

Summary of relevant Clinical properties

The efficacy of REGN-COV2 in 799 outpatient adults with COVID-19 was evaluated in a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial, Study 1 (NCT04425629). Patients were randomized in a 1:1:1 manner to receive a single intravenous (IV) infusion of 2400 mg of the combination of casirivimab and imdevimab (1200 mg of each), 8000 mg of the combination of casirivimab and imdevimab (4000 mg of each), or placebo (n=266, n=267, n=266, respectively). To be eligible for enrollment, subjects had to have laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, COVID-19 symptom onset \leq 7 days from randomization, maintain O2 saturation \geq 93% breathing room air, not have prior or current use of putative COVID-19 treatments (e.g. convalescent plasma, systemic corticosteroids or remdesivir) and not have been previously or currently hospitalised for treatment of COVID-19.

The study duration was 28 days for each patient. Throughout the study nasopharyngeal (NP) swab samples were collected; information about any medically attended visits related to COVID-19 was also collected.

An initial descriptive analysis on virologic endpoints was conducted on the first 275 patients (Analysis Group 1). To independently replicate the descriptive analyses conducted in the first 275 patients, the primary virologic analyses were conducted in the next 524 patients (Analysis Group 2). The primary clinical analyses were conducted in the entire 799 patient population. (Analysis Group 1/2).

The demographics and baseline characteristics of these 3 analysis groups are provided in Table 3 below.

Table 3: Demographics and Baseline Characteristics in Study 1

Parameter	Analysis Group 1 Analysis Group		Analysis Group 1/2
	n=275	n=524	n=799
Mean age years (range)	44 (18-81)	41 (18-89)	42 (18-89)
% over 50 years	32	28	29
% over 65 years	7	7	7
% Female	51	54	53
% White	82	87	85
% Black	13	7	9

Parameter	Analysis Group 1	Analysis Group 2	Analysis Group 1/2
	n=275	n=524	n=799
% Asian	1	2	2
% Hispanic or Latino ethnicity	56	48	50
% High Risk ^a (≥1 risk factors for severe COVID-19)	64	59	61
% Obese	42	35	37
Median duration of symptoms (days)	3	3	3
Baseline Virologic Parameter			
% Seronegative	41	56	51
Mean log10 copies/mL	6.60	6.34	6.41
% Seropositive	45	34	38
Mean log10 copies/mL	3.30	3.49	3.43
% Other	14	11	11

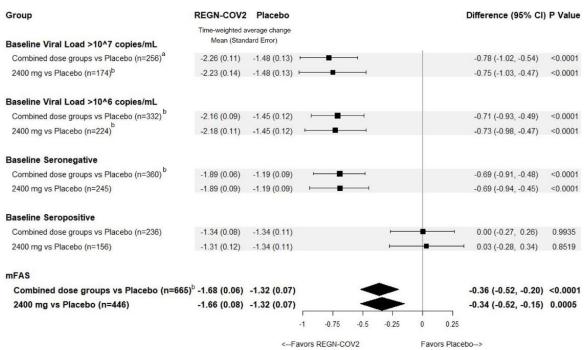
^a The Study 1 defined high risk patients with 1 or more of the following risk factors: Age >50 years; BMI > 30 kg/m2 collected via vital signs CRF; Cardiovascular disease, including hypertension; Chronic kidney disease, including those on dialysis; Chronic lung disease, including asthma; Chronic metabolic disease, including diabetes; Chronic liver disease; and Immunosuppressed, based on investigator's assessment

Virologic endpoints in Analysis Group 1 were descriptive and were prospectively tested in a hierarchal manner in Analysis Group 2; the hierarchy continued to test clinical endpoints in Analysis Group 1/2.

For all efficacy endpoints, analyses were conducted in a modified full analysis set (mFAS) defined as subjects who had a positive reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) test at baseline. In Analysis Group 2, the primary virologic endpoint was the reduction in daily viral load (log10 copies/mL) from baseline through day 7 (measured as a mean time-weighted-average daily change). The key clinical endpoint (Analysis Group 1/2) was the proportion of patients who tested RT-qPCR positive at baseline requiring 1 or more medically attended visits (MAVs) for progression of COVID-19.

The descriptive virologic endpoints in Analysis Group 1 were hierarchically tested and confirmed in Analysis Group 2. There was significant reduction in viral load among all patients treated with REGN-COV2, as measured in NP samples by quantitative RT-qPCR through day 7, see Figure 1. The largest reduction in viral load were seen among patients with high viral load at baseline ($>10^6$ or $>10^7$ copies/mL) and among patients who were seronegative at baseline, see Figure 2.

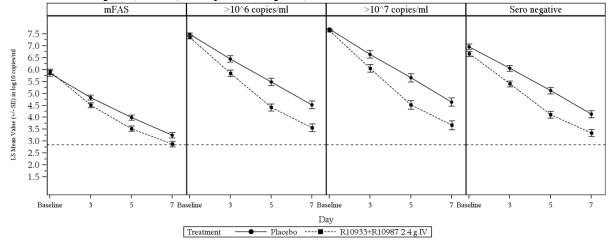
Figure 1: Reduction in Time-Weighted Average Daily Viral Load (log10 copies/mL) through Day 7 (mFAS, Analysis Group 1/2)



^a Primary Virologic Endpoint

Seronegative was defined as no measurable anti-spike IgG, anti-spike IgA, and anti-nucleocapsid IgG and seropositive was defined as measurable anti-spike IgG, anti-spike IgA, and/or anti-nucleocapsid IgG.

Figure 2: Viral Load Value in Log10 Scale at Each Visit through Day 7 in Nasopharyngeal Samples (mFAS, Analysis Group 1/2)



While viral load was used to define the primary endpoint in this Phase 2 trial, important clinical evidence demonstrating that REGN-COV2 may be effective came from the predefined secondary endpoint was medically attended visits. Medically attended visits comprised hospitalisations, emergency room visits, urgent care visits, or telehealth/physician office visits. A lower proportion of patients treated with REGN-COV2 had MAVs as well as COVID-19 related hospitalisation and ER visits compared to placebo, see Table 4. Results for this endpoint were suggestive of a relatively flat dose-response relationship. The absolute risk reduction for REGN-COV2 compared to placebo is greater in subjects at higher risk of hospitalisation according to the high-risk criteria and in those that are seronegative at baseline (Table 5 – Table 8).

^b Hierarchically Tested Pre-specified Endpoint

Table 4: Medically attended Visits in All Patients, mFAS, Analysis Group 1/2

Treatment	N	Events	Proportion of	Risk	95% CI
			patients	Difference	
Events of Medically Attended Visits					
Placebo	231	15	6.5%		
2400 mg REGN- COV2	215	6	2.8%	-3.7%	-8.0%, 0.3%
All REGN-	434	12	2.8%	-3.7%	-7.9%, -0.3%
COV2 doses					
Events of Hospita	lisation or l	Emergency R	oom Visits		
Placebo	231	10	4.3%		
2400 mg REGN-	215	4	1.9%	-2.5%	-6.2%, 0.9%
COV2					
All REGN-	434	8	1.8%	-2.5%	-6.1%, 0.2%
COV2 doses					

Analysis Group 1/2 is defined as the 665 patients enrolled in phase 1 and phase 2 of COV-2067.

Table 5: Medically Attended Visits in High Risk Patients, mFAS, Analysis Group 1/2

Treatment	N	Events	Proportion of patients	Risk Difference	95% CI	
Events of Medically Attended Visits						
Placebo	142	13	9.2%			
2400 mg REGN- COV2	134	3	2.2%	-6.9%	-13.2%, -1.3%	
All REGN- COV2 doses	266	7	2.6%	-6.5%	(-12.7%, -1.6%)	
Events of Hospita	lisation or l	Emergency R	oom Visits			
Placebo	142	9	6.3%			
2400 mg REGN- COV2	134	2	1.5%	-4.8%	-10.4%, -0.1%	
All REGN- COV2 doses	266	5	1.9%	-4.5%	-10.0%, -0.5%	

Analysis Group 1/2 is defined as the 665 patients enrolled in phase 1 and phase 2 of COV-2067.

Table 6: Medically Attended Visits in Patients Not at High Risk, mFAS, Analysis Group 1/2

Treatment	N	Events	Proportion of patients	Risk Difference	95% CI	
Events of Medically Attended Visits						
Placebo	89	2	2.2%			
2400 mg REGN- COV2	81	3	3.7%	1.5%	-13.5%, 16.4%	
All REGN- COV2 doses	168	5	3.0%	0.7%	-12.1%, 13.5%	
Events of Hospita	lisation or l	Emergency R	oom Visits			
Placebo	89	1	1.1%			
2400 mg REGN- COV2	81	2	2.5%	1.3%	-13.7%, 16.3%	
All REGN- COV2 doses	168	3	1.8%	0.7%	-12.2%, 13.5%	

Analysis Group 1/2 is defined as the 665 patients enrolled in phase 1 and phase 2 of COV-2067.

Table 7: Medically Attended Visits in Seronegative Patients, mFAS, Analysis Group 1/2

Treatment	N	Events	Proportion of	Risk	95% CI
			patients	Difference	
Events of Medically Attended Visits					
Placebo	124	12	9.7%		
2400 mg REGN- COV2	121	4	3.3%	-6.4%	-13.4%, -0.1%
All REGN-	236	8	3.4%	-6.3%	-13.2%, -0.8%
COV2 doses					
Events of Hospita	lisation or l	Emergency R	oom Visits		
Placebo	124	7	5.6%		
2400 mg REGN-	121	3	2.5%	-3.2%	-15.7%, 9.3%
COV2					
All REGN-	236	6	2.5%	-3.1%	-13.9%, 7.8%
COV2 doses					

Analysis Group 1/2 is defined as the 665 patients enrolled in phase 1 and phase 2 of COV-2067.

Table 8: Medically Attended Visits in Seropositive Patients, mFAS, Analysis Group 1/2

Treatment	N	Events	Proportion of	Risk	95% CI	
			patients	Difference		
Events of Medically Attended Visits						
Placebo	83	2	2.4%			
2400 mg REGN-	73	2	2.7%	0.3%	-6.1%, 7.4%	
COV2						
All REGN-	153	3	2.0%	-0.4%	-6.8%, 4.0%	
COV2 doses						
Events of Hospita	lisation or l	Emergency R	oom Visits			
Placebo	83	2	2.4%			
2400 mg REGN-	73	1	1.4%	-1.0%	-16.6%, 14.6%	
COV2						
All REGN-	153	1	0.7%	-1.8%	-15.0%, 11.6%	
COV2 doses						

Analysis Group 1/2 is defined as the 665 patients enrolled in phase 1 and phase 2 of COV-2067.

The median time to symptom improvement as recorded in a trial specific daily symptom diary was 5 days for REGN-COV2-treated patients with 1 or more risk factors, as compared with 7 days for placebo-treated patients in Analysis Group 1/2. The median time to symptom improvement as recorded in a trial specific daily symptom diary was 5 days for REGN-COV2-treated patients with 2 or more risk factors, as compared with 11 days for placebo-treated subjects. Symptoms assessed were feverish, chills, sore throat, cough, shortness of breath/difficulty breathing, nausea, vomiting, diarrhoea, headache, red/watery eyes, body aches, loss of taste/smell, fatigue, loss of appetite, confusion, dizziness, pressure/tight chest, chest pain, stomach ache, rash, sneezing, sputum/phlegm, runny nose. Symptom improvement was defined as symptoms scored as moderate or severe at baseline being scored as mild or absent, and symptoms scored as mild or absent at baseline being scored as absent.

7. CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING

This medicine is subject to additional monitoring. This enables new safety information to be identified quickly. Healthcare Professionals are asked to report any suspected adverse reactions. For information on reporting side effects, see section 6.

8. DATE OF CHMP OPINION

別添 I (訂正2) 1,2

加盟国に向けた使用条件,配布条件,対象患者,安全性モニタリング条件 未認可製品の使用

¹ 本製品の保存期間について訂正を行った。また、いくつかのフォーマットの変更を行った(2021 年3月3日)。

 $^{^2}$ 表や図の参照先を変更するための訂正を行った。また、いくつかのフォーマットの変更を行った。(2021年3月24日)。

本剤は追加モニタリングの対象となる。これにより、新たな安全性情報が迅速に特定できるようになる。医療専門家は、副作用が疑われる場合には報告することが求められる。副作用の報告に関する情報は、6章を参照されたい。

1. 使用する医薬品

• 使用する医薬品の名称:未定

• 活性物質: casirivimab 及び imdevimab (REGN-COV2)

剤形:輸液用濃縮液 投与経路:点滴静注

• 力価: casirivimab 120 mg/mL 及び imdevimab 120 mg/mL

2. 会社名及び連絡先

名称: Regeneron Ireland DAC

連絡先: Roche Registration GmbH

電話: +49 7624 14 2892 Fax: +49 7624 1015

電子メール: global.eu regulatory office@roche.com

3. 対象集団

COVID-19であることが確認され、COVID-19に起因する酸素補給を必要とせず、重度のCOVID-19に進行するリスクが高い12歳以上の患者の治療用。

リスク要因には以下が含まれるが、これらに限定されない。

- 高齢
- 肥満
- 高血圧などの心血管疾患
- ・喘息などの慢性肺疾患
- 1型又は2型糖尿病
- 透析患者を含む慢性腎疾患
- 慢性肝疾患
- 処方医師の評価に基づく免疫抑制状態。例として、がん治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、HIV (コントロール不良又はエイズの証拠がある場合)、鎌状赤血球貧血、サラセミア、及び免疫力を低下させる薬剤の長期使用などが挙げられる。

4. 配布条件

医師による処方が必要な医薬品。

5. 使用条件

casirivimab 及び imdevimab は、医療提供者がアナフィラキシーなどの重度の注入反応の治療薬に直ちにアクセスできる環境でのみ投与できる。

重度の COVID-19患者に対する使用制限

casirivimab 及び imdevimab のようなモノクローナル抗体は、COVID-19により入院し、高流量酸素又は人工呼吸を要する患者に投与された場合、臨床転帰を悪化させる可能性がある。

5.1 用量

• 推奨投与量

casirivimab 1200 mg 及び imdevimab 1200 mg の単回点滴静注による投与が推奨される。

• 治療期間及びモニタリング

無菌のインライン又はアドオン式の0.2ミクロンのフィルターを装着した静脈ラインから点滴静注投与する。

注入に関連した事象やその他の有害事象の徴候が患者にみられた場合には、点滴速度を遅く したり、中断したりすることができる。点滴中及び点滴終了後少なくとも1時間は患者の状態を モニタリングすること。

• 特別な集団

小児への使用

12歳未満の小児における casirivimab 及び imdevimab の安全性及び有効性は確立されていない。 入手可能なデータはない。12歳以上の小児患者では、用量調整は推奨されない。

高齢者への使用

65歳以上の患者では用量調整は必要ない。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者では用量調整は推奨されない。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者での casirivimab 及び imdevimab の薬物動態は評価されていない。肝機能障害を有する患者における用量調整が適切かどうかは不明である。

• 投与方法

REGN-COV2は点滴静注によって投与する。

- 1) casirivimab 及び imdevimab のバイアルを冷蔵保存から取り出し、調製前に約20分間、平衡化して室温にする。直接熱にさらさないこと。バイアルを振らないこと。
- 2) 投与前に、casirivimab 及び imdevimab のバイアルに微粒子状物質や変色がないか目視点検する。いずれかが認められた場合は、濃縮液を廃棄し、新しいバイアルを使用すること。
 - 各バイアルの濃縮液は、透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色であること。
- 3) 50 mL, 100 mL, 150 mL 又は 250 mL の 0.9%塩化ナトリウム注射液が入ったプレフィルド輸液バッグを用意する。
- 4) 2本の個別のシリンジ (表 1参照) を用いて、各バイアルから casirivimab 10 mL と imdevimab 10 mL を抜き取り、0.9%塩化ナトリウム注射液が入ったプレフィルド輸液バッグ (表 1参照) に 20 mL すべてを注入する。バイアル内に残った製品は廃棄する。
- 5) 輸液バッグを手で約10回ゆっくりと転倒混和させる。振らないこと。
- 6) 本剤は防腐剤を使用していないため、希釈した輸液は直ちに投与すること。
 - 直ちに投与できない場合, casirivimab と imdevimab を希釈した輸液は2~8℃の冷蔵庫で36

時間以内,又は最高25の室温で4時間以内保管する。冷蔵保存した場合,投与前に輸液を約30分平衡化させて室温にする。

表 1 casirivimab 及び imdevimab 点滴静注の推奨用量,希釈及び投与方法

casirivimab 及び imdevimab:用量2,400 mg^a。以下を添加する:

- · casirivimab 10mL(11.1 mL のバイアル1本又は2.5 mL のバイアル4本を使用)
- · imdevimab 10mL (11.1 mL のバイアル1本又は2.5 mL のバイアル4本を使用)

合計20 mL をプレフィルド0.9%塩化ナトリウム輸液バッグに入れ,以下の指示に従って投与する b

プレフィルド 0.9 %塩化ナトリウム 輸液バッグのサイズ	最大注入速度	最小注入時間
50 mL	210 mL/時	20分
100 mL	360 mL/時	20分
150 mL	510 mL/時	20分
250 mL	540 mL/時	30分

a casirivimab 1,200 mg と imdevimab 1,200 mg を同一の輸液バッグに入れ、単回点滴静注として併用投 与する。

5.2 禁忌

casirivimab, imdevimab, 又は賦形剤に対する過敏症。

5.3 使用上の特別な警告及び注意事項

トレーサビリティー

生物学的製剤のトレーサビリティーを向上させるため、投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

Infusion-Related Reactions(IRR)を含む過敏症

casirivimab 及び imdevimab の投与により、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が報告されている。臨床的に重大な過敏性反応やアナフィラキシーの徴候や症状が生じた場合は、直ちに投与を中止し、適切な投薬及び/又は支持療法を開始すること。

casirivimab 及び imdevimab の投与により、IRR が認められている。これらの反応は重度又は 生命を脅かす可能性がある。IRR の徴候及び症状には、発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪 寒、悪心、不整脈(心房細動、頻脈、徐脈など)、胸痛又は不快感、脱力、精神状態変化、頭痛、 気管支痙攣、低血圧、高血圧、血管浮腫、咽喉刺激感、蕁麻疹を含む発疹、そう痒症、筋肉痛、 浮動性めまい、疲労、発汗などがある。IRR が生じた場合は、注入速度を遅くするか中止する ことを検討し、適切な投薬及び/又は支持療法を行うこと。

5.4 他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

相互作用試験は実施されていない。casirivimab 及び imdevimab は、腎排泄されず、チトクロム P450酵素によって代謝されないモノクローナル抗体である。したがって、腎排泄される併用薬や、チトクロム P450酵素の基質、誘導剤、又は阻害剤である併用薬との相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

免疫反応

b 点滴終了後, 0.9%塩化ナトリウム注射液で洗浄する。

REGN-COV2と COVID-19ワクチンの併用投与の試験は実施されていない。

5.5 妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中の女性における REGN-COV2の使用に関しては、データはないか、あっても限られている。動物を対象とした生殖毒性試験は実施されていない。ただし、ヒト胎児組織を用いた casirivimab と imdevimab の組織交差反応性試験では、臨床的に懸念される結合は検出されなかった。ヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) 抗体は胎盤関門を通過することが知られているため、REGN-COV2は、母親から発育中の胎児に移行する可能性がある。casirivimab と imdevimab の移行の可能性によって、発育中の胎児に治療上のベネフィットやリスクが生じるかどうかは不明である。REGN-COV2は、関連する健康要因をすべて考慮し、潜在的なベネフィットが母体及び胎児に対する潜在的なリスクを上回る場合に限り、妊娠中に使用すること。

授乳

casirivimab 及び/又は imdevimab のヒト乳汁又は畜乳中における存在,母乳栄養の乳児への影響,又は乳汁産生への影響に関するデータはない。ヒト IgG は,生後数日の間に母乳中に排泄され,その後すぐに低濃度に減少することが知られている。母乳栄養の発達上及び健康上の利点は,母親の REGN-COV2に対する臨床上の必要性,及び REGN-COV2や母親の基礎疾患による母乳栄養の乳児への潜在的な悪影響と併せて考慮する必要がある。COVID-19に罹患している授乳中の女性は,乳児が COVID-19に曝露しないように,臨床ガイドラインに従うことが必要である。

受胎能

受胎能試験は実施されていない。

5.6 配合禁忌

配合適性試験が実施されていない場合、本製品は他の医薬品と配合してはならない。

5.7 過量投与

ヒトにおける REGN-COV2の急性過量投与の経験はない。

臨床試験では、最高8,000 mg(casirivimab と imdevimab がそれぞれ4,000mg, 推奨用量の3倍超) の投与を行ったところ、用量制限毒性は認められなかった。過量投与の治療は、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察などの一般的な支持療法で行うべきである。 REGN-COV2の過量投与に対する特定の解毒薬はない。

賦形剤一覧:

L-ヒスチジン L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物 ポリソルベート80 スクロース 注射用水

5.8 保存期間

開封後: 開封後は本製品を直ちに希釈して注入すること。

希釈後:希釈した溶液は、室温(最高25℃)で最長4時間、又は2~8℃ で冷蔵して最長36時

間保存できる。

未開封のバイアルの保存期間は12ヵ月である。

5.9 保存条件

元の箱に入れて光に当たらないようにし、2~8℃で冷蔵保存すること。 凍らせないこと。 振らないこと。

5.10 廃棄時の特別な注意事項

未使用の医薬品や廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

6. その他の情報

• 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

健常人及び患者を組み入れた治験では、全体で2,100例を超える被験者が casirivimab と imdevimab の点滴静注を受けている。

casirivimab 及び imdevimab の安全性は、R10933-10987-COV-2067試験のデータの解析結果に基づいている。本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 I/II 相臨床試験であり、点滴開始前3日以内に検体を採取して SARS-CoV-2ウイルス感染が初めて陽性と判定された、軽度から中等度の COVID-19症状を有する成人外来患者を対象としている。被験者には、2,400 mg(casirivimab 1,200 mg + と imdevimab 1,200 mg)(N = 258)又は8,000 mg(casirivimab 4,000 mg + imdevimab 4,000 mg)(N = 260)、若しくはプラセボ(N = 262)を単回点滴投与した。収集した有害事象は、29日目までの中等度以上の IRR 及び過敏症反応、並びにすべての重篤な有害事象(SAE)であり、第1相でのみ、グレード3及びグレード4の治療期間に発現した有害事象をすべて収集した。

重篤な有害事象は、casirivimab + imdevimab 2,400 mg 群の4例 (1.6%)、casirivimab + imdevimab 8,000 mg 群の2例 (0.8%)、プラセボ群の6例 (2.3%) で報告された。いずれの SAE も治験薬との関連性はないと考えられた。グレード3又はグレード4の有害事象として報告された SAE は、肺炎、高血糖、悪心及び嘔吐(casirivimab + imdevimab 2,400 mg)、腸閉塞及び呼吸困難(casirivimab + imdevimab 8,000 mg)、COVID-19、肺炎及び低酸素症(プラセボ)であった。casirivimab 及びimdevimab は、用量8,000 mg(casirivimab 4,000 mg + imdevimab 4,000 mg) では認可されていない。

副作用の集計の要約

以下の表現を用いて副作用を器官別大分類別及び頻度別に分類したものを表 2に示す:「非常に多い(10例中1例以上)」,「多い(100例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10の例中10。 (入手可能なデータから推定不能)」。

表 2 副作用の集計一覧:

器官別大分類	頻度	副作用
傷害、中毒および処置合併症	少ない	IRR ¹

IRR として報告された症状は、以下の「アナフィラキシー及びIRR を含む過敏症」に記載されている。

特定の副作用の詳細

アナフィラキシー及びIRR を含む過敏症

8,000 mg (casirivimab 4,000 mg 及び imdevimab 4,000 mg) 投与群では、4例(1.5%)でグレード2以上の IRR が報告された。これらの IRR の事象は重定度が中等度であり、発熱、悪寒、蕁麻疹、そう痒、腹痛、潮紅であった。プラセボ群で IRR (悪心)が1件報告され、2,400 mg (casirivimab 1,200 mg + imdevimab 1,200 mg) 群では報告はなかった。

casirivimab + imdevimab 8,000 mg を投与された2例では、IRR (蕁麻疹, そう痒, 潮紅, 発熱, 息切れ, 胸部絞扼感, 悪心, 嘔吐) により, 点滴投与が恒久的に中止された。事象はいずれも回復した(4.4項参照)。

臨床プログラムにおいて、アナフィラキシー反応が1件報告された。この事象は、点滴終了後 1時間以内に始まり、エピネフリン投与などの処置が必要であった。この事象は回復した。

疑わしい副作用の報告

製品の認可後は、疑わしい副作用を報告することが重要である。それにより、製品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングできる。医療専門家は、副作用が疑われる場合には、付録 V に記載の国の報告システムを通じて報告することが求められる。

• 関連する薬理学的特性の要約

作用機序

REGN-COV2は、Fc 領域が修飾されていない2種類の遺伝子組換えヒト IgG1 mAb を組み合わせたものであり、各抗体は SARS-CoV-2のスパイクタンパク質を標的としている。REGN-COV2は、31.0 pM(0.005 μ g/mL)の濃度で中和活性を示し、プラーク減少法(PRNT50)においてウイルス感染を50%抑制する。casirivimab 及び imdevimab は、スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)の非重複エピトープに結合する。スパイクタンパク質とアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)との相互作用を阻害することにより、宿主細胞への感染が抑制される。

抗ウイルス作用

Vero E6細胞における SARS-CoV-2ウイルス中和アッセイでは, casirivimab, imdevimab, 及び REGN-COV2は, それぞれ37.4 pM (0.006 μg/mL), 42.1 pM (0.006 μg/mL), 31.0 pM (0.005 μg/mL) の濃度で SARS-CoV-2(USA-WA1/2020分離株)を中和し、プラーク減少法(PRNT50)でウイルス感染を50%抑制した。

REGN-COV2の *in vivo* での効果は、アカゲザル及びシリアンゴールデンハムスターで評価されている。SARS CoV-2に感染したアカゲザルに25 mg/kg 又は150 mg/kg の REGN-COV2を治療目的で投与したところ、プラセボを投与したアカゲザルと比較して、鼻咽頭スワブ及び口腔スワブでのウイルスクリアランスが促進され、肺の病理所見が減少した。SARS-CoV-2に感染したハムスターに5 mg/kg 及び50 mg/kg で REGN-COV2を治療目的で投与したところ、プラセボを投

与したハムスターと比較して体重減少が抑えられ、治療効果が認められた。

抗ウイルス耐性

casirivimab と imdevimab の併用投与に耐性を示すウイルス変異体が発生することにより、治療が失敗するかもしれないという潜在的リスクがある。

casirivimab 又は imdevimab それぞれの存在下において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質をコードした組換え VSV の細胞培養で2回継代したところ、エスケープ変異体が同定されたが、casirivimab と imdevimab の併用下で2回継代した場合には、エスケープ変異体は同定されなかった。casirivimab 単剤投与に対する感受性が低かった変異体には、K417E (182倍)、K417N (7倍)、K417R (61倍)、Y453F (438倍超)、L455F (80倍)、E484K (25倍)、F486V (438倍超)、Q493K (438倍超)にスパイクタンパク質のアミノ酸置換があるものが含まれていた。imdevimab 単剤投与に対する感受性が低かった変異体には、K444N (755倍超)、K444Q (548倍超)、K444T (1033倍超)、V445A (548倍超)の置換体が含まれていた。casirivimab と imdevimab の併用投与では、K444T (6倍)及び V445A (5倍)の変異体に対する感受性が低かった。

循環 SARS-CoV-2ウイルスの39種類のスパイクタンパク質のある VSV 偽型を用いた中和アッセイでは, casirivimab 単剤投与で Q409E (4倍), G476S (5倍), S494P (5倍) の変異体の中和が減少し, imdevimab 単剤投与では N439K (463倍) 変異体の中和が減少した。casirivimab と imdevimab の併用投与は, 試験したすべての変異体に対して活性を保持していた。

英国の B.1.1.7変異体又は南アフリカの B.1.351変異体で同定された個々の変異が、VSV ベースの偽型ウイルス中和アッセイにおける個々の mAb 及び casirivimab と imdevimab の併用投与の中和能に与える影響を評価した。casirivimab と imdevimab の併用投与は、B.1.1.7及び B.1.351変異体に対する高い中和能力を保持していた。いずれの mAb も B.1.1.7変異体に対する効力を保持していた。imdevimab は B.1.351変異体に対する効力を保持していた。

臨床試験 R10933-10987-COV-2067の中間データでは、1つの変異体(G446V)のみが対立遺伝子頻度15%以上で発現しており、これはヌクレオチド配列データのある66例中3例でそれぞれ1つの時点で検出されたことが示された(プラセボ群及び casirivimab + imdevimab 2,400 mg 投与群ではベースライン時に2例、casirivimab + imdevimab 8,000 mg 投与群では25日目に1例)。G446V変異体は、VSV 疑似粒子中和アッセイにおいて、imdevimab に対する感受性が野生型よりも135倍低かったが、casirivimab 及び casirivimab と imdevimab の併用投与に対する感受性は保持していた。

casirivimab と imdevimab の併用投与に対する耐性関連変異体は、SARS-CoV-2の受容体結合領域を標的とする他の mAb に対して交差耐性を示す可能性がある。その臨床的な影響は不明である。

免疫反応の減弱

抗体の投与により、SARS-CoV-2に対する内因性の免疫反応が減弱し、患者が再感染しやすくなるという理論上のリスクがある。

関連する臨床特性の要約

COVID-19の成人外来患者799例を対象として、REGN-COV2の有効性を、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験である試験1(NCT04425629)にて評価した。被験者は、casirivimab + imdevimab 2400 mg(それぞれ1,200 mg、n=266)、casirivimab + imdevimab 8000 mg(それぞれ

4,000 mg, n=267),又はプラセボ (n=266) を単回点滴静注する群に1:1:1の割合で無作為に割り付けられた。検査で SARS-CoV-2感染が確認され,無作為化から7日以内に COVID-19の症状が発現し,室内空気を吸って酸素飽和度93%以上を維持し,COVID-19の想定される治療法(回復期血漿,コルチコステロイドの全身投与,レムデシビルなど)を過去又は現在使用しておらず,COVID-19の治療のために過去又は現在入院していないことを被験者登録の適格条件とした。

治験期間は各患者につき28日間であった。治験期間中、鼻咽頭(NP)スワブ検体を採取し、COVID-19に関連する医療機関の受診に関する情報も収集した。

最初の275例(解析群1)について、ウイルス学的評価項目に関する初回記述的解析を実施した。最初の275例で実施した記述的解析を独立して再現するため、次の524例(解析群2)でウイルス学的主要解析を実施した。799例全体を対象に、主要臨床解析を実施した。(解析群1/2)。

これら3つの解析群の患者背景及びベースライン特性を下表 3に示す。

パラメータ	解析群1	解析群2	解析群1/2
	n = 275	n = 524	n = 799
平均年齢(範囲)	44 (18–81)	41 (18–89)	42 (18–89)
50歳超(%)	32	28	29
65歳超(%)	7	7	7
女性 (%)	51	54	53
白人 (%)	82	87	85
黒人 (%)	13	7	9
アジア系 (%)	1	2	2
ヒスパニック系又はラテン系(%)	56	48	50
高リスク(%) ^a (重度の COVID-19			
のリスク因子が1つ以上)			
肥満 (%)	42	35	37
症状持続期間の中央値	3	3	3
(日)			
ベースライン時のウイルス学的パ			
ラメータ			
血清陰性(%)	41	56	51
平均 log ₁₀ コピー/mL	6.60	6.34	6.41
血清陽性(%)	45	34	38
平均 log ₁₀ コピー/mL	3.30	3.49	3.43
その他 (%)	14	11	11

表 3 試験1における患者背景及びベースライン特性

解析群1のウイルス学的評価項目は記述的なものであり、解析群2では階層的な手法で前向きに検定した。解析群1/2ではその階層で継続して臨床的評価項目を検定した。

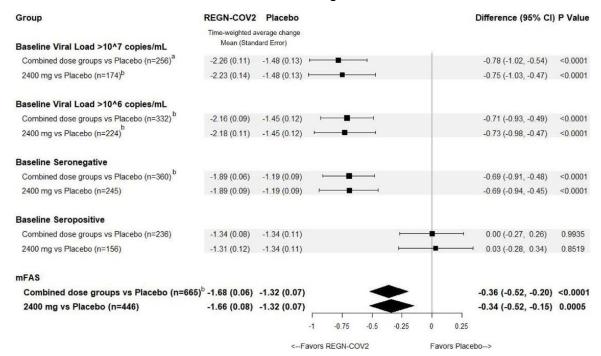
すべての有効性評価項目について、ベースライン時に逆転写定量ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-qPCR) 検査が陽性であった被験者と定義された修正後の最大の解析対象集団 (mFAS) で解析を実施した。解析群2では、ウイルス学的主要評価項目は、ベースラインから7日目までの1

a 試験1では、以下のリスク因子が1つ以上ある場合に高リスク患者と定義した:50歳超、バイタルサインCRFで収集したBMI値が30kg/m²超、高血圧を含む心血管疾患、透析患者を含む慢性腎疾患、喘息を含む慢性肺疾患、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性肝疾患、治験責任医師の評価に基づく免疫抑制状態。

日あたりのウイルス量(\log_{10} コピー/mL)の減少(時間加重平均の1日あたりの平均変化量として測定)とした。臨床主要評価項目(解析群1/2)は、ベースライン時に RT-qPCR 陽性であった患者のうち、COVID-19の進行によって1回以上の医療機関の受診(MAV)が必要となった患者の割合とした。

解析群1の記述的なウイルス学的評価項目は,解析群2で階層的に検定して確認した。 REGN-COV2を投与されたすべての患者で,7日目までの定量的 RT-qPCR で測定された NP 検体中のウイルス量に有意な減少が認められた(図 1参照)。ウイルス量の最大の減少は,ベースライン時にウイルス量が高かった患者(10^6 コピー/mL 超又は 10^7 コピー/mL 超)及びベースライン時に血清陰性であった患者で見られた(図 2参照)。

図 1 7日目までの時間加重平均一日ウイルス量 (log10コピー/mL) の減少 (mFAS, 解析群1/2)

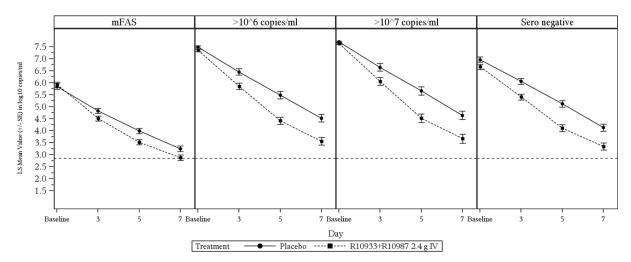


a ウイルス学的主要評価項目

血清陰性は、測定可能な抗スパイク IgG、抗スパイク IgA、及び抗ヌクレオカプシド IgG がないこと、血清陽性は、測定可能な抗スパイク IgG、抗スパイク IgA、及び/又は抗ヌクレオカプシド IgG があることと定義した。

b 階層的に検定した事前規定の評価項目

図 2 7日目までの各来院日における鼻咽頭検体のウイルス量の値 (Log10スケール) (mFAS, 解析群1/2)



この第2相試験ではウイルス量を用いて主要評価項目を設定したが、REGN-COV2が有効である可能性を裏付ける重要な臨床的証拠は、事前定義した副次的評価項目である医療機関の受診から得られた。医療機関の受診は、入院、救急外来受診、緊急ケアのための受診、又は遠隔医療/医師のオフィスでの受診となっていた。REGN-COV2を投与した患者では、プラセボと比較して、MAV、COVID-19関連の入院及び救急外来受診の割合が低かった(表 4参照)。この評価項目の結果からは、比較的平坦な用量反応関係が示唆された。プラセボと比較したREGN-COV2の絶対的なリスク低減効果は、高リスク基準に基づいた入院のリスクが高い被験者、及びベースライン時に血清が陰性であった被験者で大きかった(表 5~表 8)。

表 4 すべての患者、mFAS、解析群1/2における医療機関の受診

投与	N	事象	患者の割合	リスクの差	95% CI
医療機関の受診の事	象				
プラセボ	231	15	6.5%		
2400 mg REGN-COV2	215	6	2.8%	-3.7%	-8.0%, 0.3%
すべての REGN-COV2投与	434	12	2.8%	-3.7%	-7.9%, -0.3%
入院又は救急外来の	受診の事象				
プラセボ	231	10	4.3%		
2400 mg REGN-COV2	215	4	1.9%	-2.5%	-6.2%, 0.9%
すべての REGN-COV2投与	434	8	1.8%	-2.5%	-6.1%, 0.2%

解析群 1/2 は COV-2067 の第 1 相試験及び第 2 相試験に登録された 665 例と定義。

表 5 高リスク患者、mFAS、解析群1/2における医療機関の受診

投与	N	事象	患者の割合	リスクの差	95% CI		
医療機関の受診の事	医療機関の受診の事象						
プラセボ	142	13	9.2%				
2400 mg REGN-COV2	134	3	2.2%	-6.9%	-13.2%, -1.3%		
すべての REGN-COV2投与	266	7	2.6%	-6.5%	(-12.7%, -1.6%)		
入院又は救急外来の	を診の事象						
プラセボ	142	9	6.3%				
2400 mg REGN-COV2	134	2	1.5%	-4.8%	-10.4%, -0.1%		
すべての REGN-COV2投与	266	5	1.9%	-4.5%	-10.0%, -0.5%		

解析群 1/2 は COV-2067 の第 1 相試験及び第 2 相試験に登録された 665 例と定義。

表 6 高リスクでない患者、mFAS、解析群1/2における医療機関の受診

投与	N	事象	患者の割合	リスクの差	95% CI
医療機関の受診の事	象				
プラセボ	89	2	2.2%		
2400 mg REGN-COV2	81	3	3.7%	1.5%	-13.5%, 16.4%
すべての REGN-COV2投与	168	5	3.0%	0.7%	-12.1%, 13.5%
入院又は救急外来等	受診の事象				
プラセボ	89	1	1.1%		
2400 mg REGN-COV2	81	2	2.5%	1.3%	-13.7%, 16.3%
すべての REGN-COV2投与	168	3	1.8%	0.7%	-12.2%, 13.5%

解析群 1/2 は COV-2067 の第 1 相試験及び第 2 相試験に登録された 665 例と定義。

表 7 血清陰性の患者, mFAS, 解析群1/2における医療機関の受診

投与	N	事象	患者の割合	リスクの差	95% CI
医療機関の受診の事	象				
プラセボ	124	12	9.7%		
2400 mg REGN-COV2	121	4	3.3%	-6.4%	-13.4%, -0.1%
すべての REGN-COV2投与	236	8	3.4%	-6.3%	-13.2%, -0.8%
入院又は救急外来の	を診の事象				
プラセボ	124	7	5.6%		
2400 mg REGN-COV2	121	3	2.5%	-3.2%	-15.7%, 9.3%
すべての REGN-COV2投与	236	6	2.5%	-3.1%	-13.9%, 7.8%

解析群 1/2 は COV-2067 の第 1 相試験及び第 2 相試験に登録された 665 例と定義。

表 8 血清陽性の患者、mFAS、解析群1/2における医療機関の受診

投与	N	事象	患者の割合	リスクの差	95% CI
医療機関の受診の事	象				
プラセボ	83	2	2.4%		
2400 mg REGN-COV2	73	2	2.7%	0.3%	-6.1%, 7.4%
すべての REGN-COV2投与	153	3	2.0%	-0.4%	-6.8%, 4.0%
入院又は救急外来受	受診の事象				
プラセボ	83	2	2.4%		
2400 mg REGN-COV2	73	1	1.4%	-1.0%	-16.6%, 14.6%
すべての REGN-COV2投与	153	1	0.7%	-1.8%	-15.0%, 11.6%

解析群 1/2 は COV-2067 の第 1 相試験及び第 2 相試験に登録された 665 例と定義。

治験用の毎日の症状日誌に記録された症状改善までの期間の中央値は、リスク因子が1つ以上の REGN-COV2投与群の患者で5日、解析群1/2のプラセボ投与群の患者では7日であった。治験用の毎日の症状日誌に記録された症状改善までの期間の中央値は、リスク因子が2つ以上の REGN-COV2投与群の患者で5日、プラセボ投与群の患者では11日であった。評価した症状は、発熱、悪寒、咽喉痛、咳嗽、息切れや呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、眼充血や涙、体の痛み、味覚や嗅覚の喪失、疲労、食欲不振、錯乱、浮動性めまい、胸部圧迫感又は絞扼感、胸痛、胃痛、発疹、くしゃみ、痰、鼻水であった。症状の改善は、ベースライン時に中等度又は重度と評価された症状が軽度又はなしと評価され、ベースライン時に軽度又はなしと評価された症状がなしと評価されたことと定義した。

7. 安全性モニタリングの条件

本剤は追加モニタリングの対象となる。これにより、新たな安全性情報が迅速に特定できるようになる。医療専門家は、副作用が疑われる場合には報告することが求められる。副作用の報告に関する情報は、6章を参照されたい。

8. CHMP 意見書の日付

1.7	同種同効品一覧表		2
		表一覧	
表 1.	7-1 同種同効品一覧表		2

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ロナプリーブ点滴静注セット300 ロナプリーブ点滴静注セット1332	ベクルリー点滴静注用100mg
一般的名称	イムデビマブ(遺伝子組換え)	レムデシビル
会社名	カシリビマブ(遺伝子組換え) 中外製薬株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社
効能・効果	SARS-CoV-2による感染症	SARS-CoV-2による感染症
添付文書改訂日	_	2021年6月

販売名	オルガドロン注射液1.9mg	デカドロン注射液1.65mg
жулга	オルガドロン注射液3.8mg	デカドロン注射液3.3mg
	オルガドロン注射液19mg	デカドロン注射液6.6mg
一般的名称	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
会社名	アスペンジャパン株式会社	アスペンジャパン株式会社
効能・効果	1. 内分泌疾患 慢性副腎皮質機能不全(原発性、続発性、下垂体性、医	○内分泌疾患
7,71,12	原性)〔筋注〕、急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)〔静注、点	慢性副腎皮質機能不全(原発性、続発性、下垂体性、医原性)[筋肉内注
	滴、筋注〕、副腎性器症候群〔*筋注〕、亜急性甲状腺炎〔*筋	射]
	注〕、甲状腺中毒症〔甲状腺(中毒性)クリーゼ〕〔静注、点滴、*	急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)[静脈内注射、点滴静脈内注射、
	筋注〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症〔*筋注〕	筋肉内注射]
	2. リウマチ性疾患 関節リウマチ〔筋注、関節〕、若年性関節リウマチ	副腎性器症候群[*筋肉內注射]
	(スチル病を含む)〔筋注、関節〕、リウマチ熱(リウマチ性心炎を	亜急性甲状腺炎[*筋肉內注射]
	含む)〔*静注、*点滴、筋注〕、リウマチ性多発筋痛〔筋注〕、強	甲状腺中毒症〔甲状腺(中毒性)クリーゼ〕[静脈内注射、点滴静脈内注
	直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)〔筋注〕	射、*筋肉内注射]
	3. 膠原病 エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状) 〔*静注、*点	
	滴、筋注〕、全身性血管炎(高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡	
	的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む)〔*静注、*点滴、筋	
	注〕、多発性筋炎(皮膚筋炎)〔*静注、*点滴、筋注〕、強皮症	
	[*筋注]	若年性関節リウマチ(スチル病を含む)[筋肉内注射、関節腔内注射]
	4. 腎疾患 ネフローゼ及びネフローゼ症候群〔*静注、*点滴、*筋	
	注〕	射、筋肉内注射]
	5. 心疾患 うっ血性心不全〔*静注、*点滴、*筋注〕	リウマチ性多発筋痛 [筋肉内注射]
	6. アレルギー疾患 気管支喘息〔静注、点滴、筋注(但し、筋肉内注射	
		強直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)に伴う四肢関節炎[関節腔内注射]
	(小児喘息性気管支炎を含む) 〔*筋注、ネブ〕、喘息発作重積状態	
	[静注、点滴]、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒(薬	
	疹、中毒疹を含む)〔*静注、*点滴、*筋注〕、血清病〔静注、点	
	滴、*筋注〕、アナフィラキシーショック〔静注、点滴〕	腱鞘炎(非感染性のものに限る) [腱鞘内注射]
	7. 重症感染症 重症感染症 (化学療法と併用する) 〔静注、点滴、*筋	
	注〕 8. 血液疾患 溶血性貧血(免疫性又は免疫性機序の疑われるもの) 〔静	内注入] 滑液包炎(非感染性のものに限る) [滑液嚢内注入]
	2. 血液疾患 谷血性負血 (免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)	
	年、 京商、 * 助在」、 日皿柄 (忌性日皿柄、慢性月髄性日皿柄の忌性 転化、慢性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む) 〔静注、点滴、*	表形性関則症(炎症症人がはつさり認められる場合) 関則症的性別 非感染性慢性関節炎 [関節腔内注射]
	新注〕、顆粒球減少症(本態性、続発性)〔静注、点滴、*筋注〕、	痛風性関節炎 [関節腔内注射]
	紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性)〔静注、点滴、*筋	
	注〕、再生不良性貧血〔静注、点滴、*筋注〕、凝固因子の障害によ	○ ○
	る出血性素因〔静注、点滴、*筋注〕	一つシン、「一クン、(主男に及び後に「なべ)」「お話がられる」、「本語は「日本」、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、「本語がいては、これには、これには、これには、これには、これには、これには、これには、これに
	の日本に対めてはまた、実面でよりに	LITTAIV WARALITTAI]

販売名	オルガドロン注射液1.9mg	デカドロン注射液1.65mg
	オルガドロン注射液3.8mg	デカドロン注射液3.3mg
	オルガドロン注射液19mg	デカドロン注射液6.6mg
一般的名称	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
一般的名称	オルガドロン注射液19mg デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 9. 消化器疾患 限局性腸炎 [* 静注、*点滴、*筋注、注腸]、潰瘍性大腸炎 [*静注、*点滴、*筋注、注腸] 10. 重症消耗性疾患 重症消耗性疾患の全身状態の改善(癌末期、スプルーを含む) [*静注、*点滴、*筋注] 11. 肝疾患 劇症肝炎 (臨床的に重症とみなされるものを含む) [静注、*点滴、*筋注]、肝硬変 (活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの) [*筋注] 12. 肺疾患 びまん性間質性肺炎 (肺線維症) (放射線肺臓炎を含む) [*静注、点滴、ネブ] 13. 神経疾患 脳脊髄炎 (脳炎、脊髄炎を含む) (但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短	デカドロン注射液6.6mg デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 全身性血管炎(大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む)[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、筋肉内注射]多発性筋炎(皮膚筋炎)[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、筋肉内注射]強皮症[*筋肉内注射] ①腎疾患ネフローゼ及びネフローゼ症候群[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射] ○心疾患 うっ血性心不全[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]
	15. 抗悪性腫瘍剤 (シスプラチンなど) 投与に伴う消化器症状 (悪心・嘔吐) 〔静注、点滴〕	紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性) [静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射]
		白血病(急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む) [静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射]
	18. 整形外科疾患 強直性脊椎炎 (リウマチ性脊椎炎) に伴う四肢関節炎 〔関節〕、関節周囲炎 (非感染性のものに限る) 〔軟組織、腱鞘、滑 嚢〕、腱炎 (非感染性のものに限る) 〔軟組織、腱鞘〕、腱鞘炎 (非	凝固因子の障害による出血性素因 [静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉 内注射]

販売名	オルガドロン注射液1.9mg	デカドロン注射液1.65mg
, , , , ,	オルガドロン注射液3.8mg	デカドロン注射液3.3mg
	オルガドロン注射液19mg	デカドロン注射液6.6mg
一般的名称	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
	感染性のものに限る)〔腱鞘〕、腱周囲炎(非感染性のものに限る)	内注射]
	[軟組織、腱鞘、滑嚢]、滑液包炎(非感染性のものに限る) [滑	○消化器疾患
	嚢〕、変形性関節症(炎症症状がはっきり認められる場合)〔関	潰瘍性大腸炎[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]
	節〕、非感染性慢性関節炎〔関節〕、痛風性関節炎〔関節〕、椎間板	限局性腸炎[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]
	ヘルニアにおける神経根炎(根性坐骨神経痛を含む)〔硬膜外〕、脊	重症消耗性疾患の全身状態の改善(癌末期、スプルーを含む) [*静脈内
	髄浮腫〔静注、硬膜外〕	注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]
	19. 産婦人科疾患 卵管整形術後の癒着防止〔*筋注、卵腔〕	○肝疾患
	20. 泌尿器科疾患 前立腺癌(他の療法が無効な場合) 〔*筋注〕、陰茎	劇症肝炎(臨床的に重症とみなされるものを含む) [静脈内注射、*点滴
	硬結〔*筋注、皮内〕	静脈内注射、*筋肉内注射]
	21. 皮膚疾患 湿疹·皮膚炎群(急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮	
	膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児	
	湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指	
	掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び	
	外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など)	射、点滴静脈内注射、ネブライザー]
	(但し、重症例以外は極力投与しないこと) 〔◎*筋注、◎皮内(但	
	し、局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする)〕、痒疹群(小児	
	ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む)(但し、重症例に	肉内注射]
	限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい)〔◎*筋注、◎皮内〕、	○結核性疾患
	蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る)〔*点滴、*筋注〕、乾癬	結核性髄膜炎(抗結核剤と併用する) [脊髄腔内注入]
	及び類症〔尋常性乾癬(重症例)、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿症性が発し、発の性肝神中療体、疾病・腫症疾、ラスク、病療形	結核性胸膜炎(抗結核剤と併用する) [胸腔内注入] ○神経疾患
	疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕〔◎*点滴、◎*筋注、◎皮内(尋常性乾癬のみ)〕、掌蹠膿疱症(重症	○神経疾患 脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢
	・・京商、◎*助注、◎及内(等吊性乾癬のみ)」、季嶋膿泡症(重症 例に限る)〔◎*筋注〕、扁平苔癬(重症例に限る)〔◎*筋注、◎	随骨髄炎(脳炎、骨髄炎を含む)(恒し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧儿 進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)
	皮內〕、成年性浮腫性硬化症〔*筋注〕、紅斑症(◎多形滲出性紅	[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]
	斑、結節性紅斑)(但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る)	末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む) [*静脈内注射、*点滴静脈内
	[*筋注]、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブン	注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]
	ス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病	重症筋無力症 [静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注
	(眼症状のない場合)、リップシュッツ急性陰門潰瘍) [*点滴、*	\[\]
	筋注〕、円形脱毛症(悪性型に限る)〔◎皮内〕、天疱瘡群(尋常性	^ 多発性硬化症(視束脊髄炎を含む) [静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋
	天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡)〔*点	肉内注射、脊髓腔内注入]
	滴、*筋注〕、デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱瘡を	小舞踏病[*筋肉内注射]
	含む) [*点滴、*筋注] 、帯状疱疹(重症例に限る) [*筋注] 、	顔面神経麻痺 [*筋肉内注射]
	紅皮症(ヘブラ紅色粃糠疹を含む)〔◎*点滴、◎*筋注〕、早期ケ	

販売名	オルガドロン注射液1.9mg	デカドロン注射液1.65mg
	オルガドロン注射液3.8mg	デカドロン注射液3.3mg
	オルガドロン注射液19mg	デカドロン注射液6.6mg
一般的名称	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
	ロイド及びケロイド防止〔◎皮内〕、新生児スクレレーマ〔 * 筋注〕	○悪性腫瘍
	22. 眼疾患 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法 (ブドウ	悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌
	膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏	状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患) [静脈内注射、点滴静脈内注射、*
	斗尖端部症候群、眼筋麻痺)〔*静注、*筋注、結膜、球後、点	筋肉内注射、脊髄腔内注入]
	眼〕、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は	好酸性肉芽腫 [静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射]
	不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)	乳癌の再発転移 [*筋肉内注射]
	[*静注、*筋注、結膜、球後]、眼科領域の術後炎症〔*静注、*	○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
	筋注、結膜、点眼〕	多発性骨髄腫 [点滴静脈内注射]
	23. 耳鼻咽喉科疾患 急性·慢性中耳炎〔*静注、*点滴、*筋注、中	
	耳〕、滲出性中耳炎・耳管狭窄症〔*静注、*点滴、*筋注、中耳、	吐)
	耳管〕、メニエル病及びメニエル症候群〔静注、点滴、筋注〕、急性	
	感音性難聴〔静注、点滴、筋注〕、血管運動(神経)性鼻炎〔筋注、	○外科疾患 同時間はない。「************************************
	ネブ、鼻腔、鼻甲介〕、アレルギー性鼻炎〔筋注、ネブ、鼻腔、鼻甲	副腎摘除[静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射]
	介〕、花粉症(枯草熱)〔筋注、ネブ、鼻腔、鼻甲介〕、副鼻腔炎・	臓器・組織移植 [*筋肉内注射] 侵襲後肺水腫 [静脈内注射、ネブライザー]
	鼻茸〔筋注、ネブ、鼻腔、副鼻、鼻茸〕、進行性壊疽性鼻炎〔静注、 点滴、筋注、ネブ、鼻腔、副鼻、喉頭〕、喉頭炎・喉頭浮腫〔静注、	伎襞後肺水腫 「静脈内在射、イブライサー」 副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲「*筋肉内注射]
	点滴、筋注、ネブ、喉頭〕、喉頭ポリープ・結節〔*静注、*点滴、	断骨及負機能不主思者に対する外科的反案 [本
	*筋注、ネブ、喉頭」、喉頭がゲーク・相切し、肝住、水点間、*筋注、ネブ、喉頭」、食道の炎症(腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)	脳浮腫 [静脈内注射]
	及び食道拡張術後〔静注、点滴、筋注、ネブ、食道〕、耳鼻咽喉科領	輸血による副作用[静脈内注射]
	域の手術後の後療法〔静注、点滴、筋注、軟組織、皮内、ネブ、鼻	気管支痙攣(術中)[静脈内注射]
	腔、副鼻、鼻甲介、喉頭、中耳、食道〕、難治性口内炎及び舌炎(局	蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされを含む) [*筋肉内注射]
	所療法で治癒しないもの)〔軟組織〕	手術後の腹膜癒着防止[腹腔内注入]
	///// PACIFICATION OF STATE OF	○整形外科疾患
	〔注釈〕	椎間板ヘルニアにおける神経根炎(根性坐骨神経痛を含む)「硬膜外注
	1. 投与法の略語は次のとおり	射
	静 注:静脈内注射 結 膜:結膜下注射	脊髄浮腫[静脈内注射、硬膜外注射]
	点 滴:点滴静脈內注射 球 後:球後注射	○産婦人科疾患
	筋 注:筋肉内注射 点 眼:点眼	卵管整形術後の癒着防止 [*筋肉内注射]
	関節:関節腔内注射 ネ ブ:ネブライザー	○泌尿器科疾患
	軟組織: 軟組織内注射 鼻 腔: 鼻腔内注入	前立腺癌(他の療法が無効な場合) [*筋肉内注射]
	腱 鞘:腱鞘内注射 副 鼻:副鼻腔内注入	陰茎硬結[*筋肉内注射、局所皮内注射]
	滑 囊:滑液囊内注入 鼻甲介:鼻甲介内注射	○皮膚科疾患
	硬膜外:硬膜外注射 鼻 茸:鼻茸内注射	★湿疹・皮膚炎群(急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣

販売名	オルガドロン注射液1.9mg	デカドロン注射液1.65mg
AXXL-TI	オルガドロン注射液3.8mg	デカドロン注射液3.3mg
	オルガドロン注射液19mg	デカドロン注射液6.6mg
一般的名称	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
一放的石外		
	腹腔:腹腔内注入 喉頭・気管注入	状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダー
	皮内:局所皮内注射 中耳:中耳腔内注入	ル苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他
	卵 腔:卵管腔内注入 耳 管:耳管内注入	の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚
	注 腸:注腸 食 道:食道注入	炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など) (但し、重症例以外は極力
		投与しないこと。局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする) [*筋肉
	2.*印は下記の場合にのみ用いること	内注射、局所皮内注射]
	(1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射	*痒疹群(小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む)(但
	経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時	し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい) [*筋肉内注
	(2)筋肉内注射 経口投与不能時	射、局所皮内注射]
	3.◎印は外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期	蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る)[*点滴静脈内注射、*筋肉内
	待し得ないと推定される場合にのみ用いること。	注射]
		*乾癬及び類症〔尋常性乾癬(重症例)、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、
		膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕[*点
		滴静脈内注射、*筋肉内注射]
		上記疾患のうち*毒常性乾癬[局所皮内注射]
		*掌蹠膿疱症(重症例に限る)[*筋肉内注射]
		*扁平苔癬(重症例に限る) [*筋肉内注射、局所皮内注射]
		成年性浮腫性硬化症[*筋肉内注射]
		紅斑症(*多形滲出性紅斑、結節性紅斑)(但し、多形滲出性紅斑の場合
		は重症例に限る)[*筋肉内注射]
		粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、
		皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病(眼症状のない場合)、リ
		ップシュッツ急性陰門潰瘍〕 [*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]
		*円形脱毛症(悪性型に限る) [局所皮内注射]
		天疱瘡群(尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天
		・ ではいかは、*筋肉内注射」
		デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む) [*点滴静脈
		内注射、*筋肉内注射]
		帯状疱疹(重症例に限る)[*筋肉内注射]
		*紅皮症(ヘブラ紅色粃糠疹を含む) [*点滴静脈内注射、*筋肉内注
		射
		*早期ケロイド及びケロイド防止 [局所皮内注射]
		新生児スクレレーマ [*筋肉内注射]

販売名	オルガドロン注射液1.9mg	デカドロン注射液1.65mg
7002 A	オルガドロン注射液3.8mg	デカドロン注射液3.3mg
	オルガドロン注射液19mg	デカドロン注射液6.6mg
一般的名称	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
		○眼科疾患
		内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺) [*静脈内注射、*筋肉内注射、結膜下注射、球後注射、点眼] 外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場
		合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎) [*静脈內注射、 *筋肉內注射、結膜下注射、球後注射]
		眼科領域の術後炎症[*静脈内注射、*筋肉内注射、結膜下注射、点眼] ○耳鼻咽喉科疾患
		急性·慢性中耳炎[*静脈內注射、*点滴静脈內注射、*筋肉內注射、中耳腔內注入]
		滲出性中耳炎・耳管狭窄症 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内 注射、中耳腔内注入、耳管内注入]
		メニエル病及びメニエル症候群 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射]
		急性感音性難聴 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射] 血管運動(神経)性鼻炎 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲 介内注射]
		アレルギー性鼻炎 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射]
		花粉症(枯草熱) [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射]
		副鼻腔炎・鼻茸 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注 入、鼻茸内注射]
		進行性壊疽性鼻炎 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、喉頭・気管注入]
		喉頭炎・喉頭浮腫 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、喉頭・気管注入]
		喉頭ポリープ・結節 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射、 ネブライザー、喉頭・気管注入]
		食道の炎症 (腐蝕性食道炎、直達鏡使用後) 及び食道拡張術後 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブライザー、食道注入]

販売名	オルガドロン注射液1.9mg	デカドロン注射液1.65mg	
	オルガドロン注射液3.8mg	デカドロン注射液3.3mg	
	オルガドロン注射液19mg	デカドロン注射液6.6mg	
一般的名称	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	
		耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、軟組織内注射、局所皮内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、鼻甲介内注射、喉頭・気管注入、中耳腔内注入、食道注入] ○歯科・口腔外科疾患難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの) [軟組織内注射] *印:下記の場合にのみ用いること 1)静脈内注射及び点滴静脈内注射経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時 2)筋肉内注射程口投与不能時、無力に分別を引起している場合にのみ用いること ************************************	
添付文書改訂日	2021年4月	2020年7月	

貯法:室温保存 有効期間:36ヵ月 日本標準商品分類番号 87625

承認番号 30200AMX00455000 販売開始 2020年5月

抗ウイルス剤

レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品 ベクルリー 点滴静注用 100 mg

VEKLURY® for Intravenous Injection

注)注意一医師等の処方箋により使用すること



- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

**3.1 組成

	販売名	ベクルリー点滴静注用100mg			
	レムデシビル				
	含量注1)	100mg			
	(1バイアル中)				
	添加剤(注2)	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナ			
	14/411/14	トリウム3146mg、pH調節剤			

- 注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量は 105mgである。
- 注2) 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

販売名	ベクルリー点滴静注用100mg	
性状・剤形	白色~微黄白色~黄色の塊	
рН	3.0~4.0注1)	
浸透圧比 ^{注2)}	約1.1(日局生理食塩液に対する比)	

- 注1) 本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液
- 注2) 100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液(250mL)に溶かした液

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

*5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、 投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静 注する。

通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点 滴静注する。

なお、総投与期間は10日までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- *7.1 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。[8.2、14.1 参照]
- *7.2 目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。
- 7.3 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における 国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュ レーションに基づいて決定されたものであることに留意するこ と。[9.7、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

*8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中 は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察するこ と。[9.3.1、11.1.1 参照]

- *8.2 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.2 参照]
- **8.3 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

*9.2 腎機能障害患者

添加剤スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.3、15.2、16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害(成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²未満、正期産新生児(7日~28日)では血清クレアチニン1mg/dL以上)の患者

投与は推奨しない。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を考慮すること。[9.7、17.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

*9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当)、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当)、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウムは腎尿細管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある2歳未満の小児に対する影響は不明である。5.2参照]

小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。[7.3、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機 能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみ られる。

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

**10.2 併用注意(併用に注意すること)

	-/1/2/2/3 3 4 4 4 7		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
ヒドロキシクロロキン		レムデシビルの活性代謝	
硫酸塩		物の生成及び抗ウイルス	
		活性をクロロキンが阻害	
クロロキン(国内未承		する可能性がある。	
認)			

*11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

*11.1.1 肝機能障害

ALT上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常(抱合型 ビリルビン、ALP又はINRの異常)が認められた場合には、投 与を中止すること。[8.1、9.3.1 参照]

*11.1.2 過敏症 (Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む) 低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、 喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわ れることがある。[8.2 参照]

*11.2 その他の副作用

11.2 200100011111111				
	1%以上3%未満	0.2%以上1%未満		
血液およびリ		貧血		
ンパ系障害				
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢		
一般・全身障		注入部位疼痛、疲労、発熱		
害および投与				
部位の状態				
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症		
傷害、中毒お		注入に伴う反応		
よび処置合併				
症				
臨床検査		プロトロンビン時間延長、肝酵素		
	トランスアミナーゼ上昇	上昇、肝機能検査値上昇、糸球体		
		濾過率減少、血中クレアチニン増		
		加、血中ビリルビン増加		
代謝および栄		高トリグリセリド血症		
養障害				
神経系障害		頭痛、浮動性めまい		
精神障害		不眠症		
皮膚および皮		発疹、そう痒症		
下組織障害				
血管障害		静脈炎		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- **14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。
 - 14.1.2 バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間撹拌し、2~3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する(濃度5mg/mL)。内容物が溶解しきれない場合は、撹拌及び静置を繰り返す。
 - 14.1.3 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がない ことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は 使用しないこと。
 - **14.1.4** 注射用水に溶解後、20~25℃で4時間又は2~8℃で24時間 以内に使用すること。
 - 14.1.5 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与 (レムデシビルとして200mg) の場合は、2バイアルを用い、各 バイアルから20mLずつ (合計40mL) を、2日目以降 (レムデシビルとして100mg) の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。
 - 14.1.6 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは 避けること。
- **14.1.7 生理食塩液に添加後、注射用水で溶解してからの時間を含めて、20~25℃で24時間又は2~8℃で48時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

表1 初日の投与(体重3.5kg以上40kg未満の小児)

	241 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12					
体重 (kg)	初日の投与量 (mg)	バイアル数	希釈後のバイアル から抜き取る量 (mL)	生理食塩液に 添加後の全量 (mL)		
3.5	17.5	1	3.5			
4	20	1	4	25		
5	25	1	5			
7.5	37.5	1	7.5	50		
10	50	1	10	30		
15	75	1	15			
20	100	1	20	100		
25	125	2	25 (20+5)	100		
30	150	2	30 (20+10)			
35	175	2	35 (20+15)	250		

表2 2日目以降の投与(体重3.5kg以上40kg未満の小児)

	20 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10				
体重	体重40kg未満の 小児における	バイアル数	希釈後のバイアル から抜き取る量	生理食塩液に 添加後の全量	
(kg)	維持用量(mg)		(mL)	(mL)	
3.5	8.8	1	1.8		
4	10	1	2	25	
5	12.5	1	2.5		
7.5	18.8	1	3.8		
10	25	1	5	50	
15	37.5	1	7.5	50	
20	50	1	10		
25	62.5	1	12.5		
30	75	1	15	100	
35	87.5	1	17.5		

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液以外との適合性は不明である。
- 14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈 液及び使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験(NIAID ACTT-1)では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比 (INR) 増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上の群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満(10mg/kg/日以上)で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

** 16.1.1 健康成人における薬物動態

外国人健康成人被験者に3mgから225mgの用量範囲でレムデシビルを2時間かけて単回静脈内投与したとき^{注)}、レムデシビルは線形の薬物動態プロファイルを示した。

外国人健康被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、 $2\sim5$ 日目又は 10日目に100mgを1日1回30分間かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体(GS-441524)及び中間代謝物(GS-704277)の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は 100mgを1日1回点滴静注である。

健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの 血漿中のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ

用量	例数	測定対象	測定日	Cmax	AUC ^{a)}	t1/2 ^{b)}
(mg)	1713X	191757130	(RIXE LI	(ng/mL)	(ng⋅h/mL)	(h)
200	28		1日目	4378 (23.5)	2863 (18.6)	0.90
100	26 ^{c)}	レムデシビル	5日目及び 10日目	2229 (19.2)	1585 (16.6)	0.96
200	28	ヌクレオシド	1日目	143 (21.5)	2191 (19.1)	_
100	26	類似体は	5日目及び 10日目	145 (19.3)	2229 (18.4)	27.4
200	28		1日目	370 (29.3)	698 (25.9)	1.27
100	26	中間代謝物 ^{e)}	5日目及び 10日目	246 (33.9)	462 (31.4)	1.23

平均値 (CV%)、-:該当なし

- a) 1日目: AUC_{0-24h}、5日目及び10日目: AUC_{tau}
- b) 中央値
- c) AUC及びt1/2は25例
- d) GS-441524
- e) GS-704277

**16.3 分布

In vitro試験において、レムデシビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は88~93%であった。ヌクレオシド類似体 (GS-441524) のヒト血漿蛋白に対する結合率は低かった (2%)。

外国人健康成人に¹⁴C標識したレムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき^{注)}、総放射能の血液/血漿比は投与開始15分後で約0.68であり、時間の経過とともに上昇し、投与5時間後では1.0であった。レムデシビル及び代謝物は、血漿又は血液中の細胞成分に対して異なる分布を示す。

**16.4 代謝

レムデシビルは主にカルボキシルエステラーゼ1 (CES1) により加水分解され、一部カテプシンA (CatA) やCYP3Aにより代謝される。加水分解により生成された中間代謝物 (GS-704277) は主にヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質1 (HINT1) により代謝される。中間代謝物はホスホルアミダートの分解とそれに続くリン酸化により活性型三リン酸 (GS-443902) となる。一方、脱リン酸化により、効率的に再リン酸化されないヌクレオシド代謝物 (GS-441524) が生成される。

**16.5 排泄

外国人健康成人被験者に 4 $^{\text{C}}$ /標識レムデシビル $^{\text{150mg}}$ を単回静脈内投与したとき $^{\pm}$)、投与量の平均総回収率は $^{\text{22}}$ %を超え、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約 $^{\text{74}}$ %及び約 $^{\text{18}}$ %であった。尿中に回収された大部分は、代謝物であるヌクレオシド類似体($^{\text{GS}}$ -44 $^{\text{1524}}$ 、49%)であり、 $^{\text{10}}$ %がレムデシビルであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は 100mgを1日1回点滴静注である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

小児における薬物動態の検討は実施していない。

小児における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。体重40kg以上の小児では、成人における国内承認用法・用量で本剤を投与したとき、定常状態におけるレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の曝露量は、成人とおおむね同程度であると予測された。一方で、体重40kg未満の小児では、体重換算された国内承認用法・用量で投与したとき、定常状態におけるレムデシビルの曝露量は成人と同程度と予測されたが、ヌクレオシド類似体の曝露量は成人と比較して、低年齢小児で低値傾向であると予測された。

*16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]

*16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

**16.7.1 In vitro試験成績

レムデシビルはOATP1B1及びP-gpの基質である。また、CYP3A、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3及びMATE1に対し阻害作用を示す。 中間代謝物(GS-704277)はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

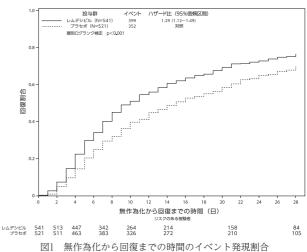
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

*17.1.1 SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験

(1) NIAID ACTT-1試験 (NCT04280705)

 $18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者(1,062例、うち15例は国内試験実施施設において登録された)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、<math>2\sim10$ 日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した³)。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。治験薬投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までにおける回復(8点順序尺度性)のスコア1~3に該当)までの時間であった。その結果、回復までの時間(中央値)について、本剤投与群で10日、プラセボ群で15日であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた(ハザード比:1.29、95%信頼区間: $1.12\sim1.49$ 、p<0.001、層別ログランク検定)。



四1 無任何にかり回復よくの時间のイベンド光境割

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

王 () 展			
選択基準	1. SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 2. 以下のいずれかに該当しており、PCR等によりSARS-CoV-2感染が確認されている ・無作為化前72時間未満に採取された検体においてPCR 陽性 ・無作為化前72時間以前に採取された検体においてPCR 陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつSARS-CoV-2による感染によると思われる症状が進行している 3. 少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者・肺炎画像所見(胸部X線、CTスキャン等)・SpO ₂ が94%(室内気)以下		
	・酸素吸入を要する ・人工呼吸器管理		
除外基準	1. AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 2. 推定糸球体ろ過量(eGFR)が30mL/min未満(血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む) 3. 妊婦又は授乳婦 4. 72時間以内に退院又は転院予定		

副作用^{注2)} が認められた被験者の割合は、本剤投与群で8% (41/532例) であり、主な副作用はプロトロンビン時間延長2% (9/532例) であった。

- 注1) 8点順序尺度 [スコア1:退院かつ活動に制限なし、スコア2:退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3:入院しており酸素吸入を要しない-治療の継続が不要、スコア4:入院、酸素吸入を要しない-治療の継続が必要 (COVID-19関連又はそれ以外)、スコア5:入院かつ、酸素吸入を要する、スコア6:入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア7:入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア8:死亡]
- 注2) 本試験では、Grade3以上の有害事象が収集され、治験薬との因果 関係が評価された。加えて、過敏症反応についてはGrade2の治験 薬との因果関係が否定できない事象も収集された。

(2) GS-US-540-5773試験 (NCT04292899)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の重症のSARS-CoV-2による感染症患者(397例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった)を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与した $^{4)$ 、 $^{5)}$ 。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後13日目に7点順序尺度 $^{\pm 3)}$ で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群の比例オッズ比は0.75 [95%信頼区間0.51, 1.12] であった。

表1 無作為化後13日目における臨床状態 (7点順序尺度)

スコア	5日間投与群 (200例)	10日間投与群 (197例)
1	16 (8.0)	21 (10.7)
2	17 (8.5)	33 (16.8)
3	8 (4.0)	10 (5.1)
4	19 (9.5)	15 (7.6)
5	12 (6.0)	12 (6.1)
6	8 (4.0)	3 (1.5)
7	120 (60.0)	103 (52.3)
比例オッズ比	0.	75
[95%信頼区間] a)	[0.51, 1.12]	

例数 (%)

a) 投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

主た選択・除外基準

土な選択・除外基準			
	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている		
選択基準	2. 入院中		
選択基準	3. スクリーニング時に、SpO₂が94%以下 (室内気) 又は		
	酸素吸入を要する		
	4. 画像上、肺浸潤影が認められる		
	1. 多臟器不全		
	2. 人工呼吸器(V-V ECMOを含む)を5日間以上使用、		
	又はV-A ECMOを使用(使用期間を問わない)		
	3. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超		
除外基準	4. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満 (18歳以		
	上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合は		
	Schwartz式を用いて算出)		
	5. 妊娠検査陽性		
	6. 授乳中		

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ17% (33/200例) 及び20% (40/197例) であった。主な副作用は、ALT増加 (5日間投与群で2% (4/200例)、10日間投与群で7% (14/197例))、AST増加 (5日間投与群で3% (5/200例)、10日間投与群で6% (11/197例)) 及び悪心 (5日間投与群で5% (9/200例)、10日間投与群で3% (5/197例)) であった。

(3) GS-US-540-5774試験 (NCT04292730)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者(584例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった)を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与し、標準療法群と比較した^{6)、7)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後10日目に7点順序尺度^{注3)}で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療法群に対する各本剤投与群の比例オッズ比 [95%信頼区間] は、5日間投与群で1.65 [1.09, 2.48, p=0.017]、10日間投与群では1.31 [0.88, 1.95, p=0.18] であった。

表2 無作為化後10日目における臨床状態 (7点順序尺度)

スコア	5日間投与群 (191例)	10日間投与群 (193例)	SOC群 (200例)
1	0	2 (1.0)	4 (2.0)
2	0	1 (0.5)	4 (2.0)
3	5 (2.6)	0	7 (3.5)
4	7 (3.7)	12 (6.2)	11 (5.5)
5	38 (19.9)	44 (22.8)	46 (23.0)
6	7 (3.7)	9 (4.7)	8 (4.0)
7	134 (70.2)	125 (64.8)	120 (60.0)
SOC群に対する 比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.65 [1.092, 2.483]	1.31 [0.880, 1.952]	_
p値 ^{b)}	0.0174	0.1826	

例数 (%)、一:該当なし

- a) 投与群を共変量とした比例オッズモデル
- b) 試験全体の有意水準を両側5%、仮説検定の多重性を調整する方法としてBonferroni の方法を用いて各比較における有意水準を両側2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-
CoV-2感染が確認されている
2. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する
3. スクリーニング時に、SpO₂が94%超(室内気)
4. 画像上、肺浸潤影が認められる
1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する
2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超
3. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満(18歳以
上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合は
Schwartz式を用いて算出)
4. 妊娠検査陽性
5. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ19% (36/191例) 及び13% (25/193例) であった。主な副作用は、悪心 (5日間投与群で7% (13/191例)、10日間投与群で4% (7/193例)) であった。

注3) 7点順序尺度 [スコア1:死亡、2:入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、3:入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、4:入院かつ低流量酸素による管理、5:入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する、6:入院しており、酸素吸入及び継続的な治療は要しない(ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)、7:退院]

18. 薬効薬理

**18.1 作用機序

レムデシビルはアデノシンヌクレオシド類似体のプロドラッグである。レムデシビルは、細胞内に分布し、加水分解による代謝を経て、最終的にリン酸化されて薬理学的に活性を有するヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物を生成する。活性代謝物はアデノシン三リン酸(ATP)の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼ α 、 β 及びRNAポリメラーゼ π 、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼ π 及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用(ICso値)はいずれも>200 μ Mであった。

** 18.2 In vitro抗ウイルス活性

レムデシビルは、SARS-CoV-2の臨床分離株に対して、薬剤添加48時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での50%有効濃度(EC $_{50}$)は9.9nMであった。また、継代培養ヒト肺上皮細胞株Calu-3及びA549-hACE2でSARS-CoV-2の複製を阻害し、EC $_{50}$ は薬剤添加72時間後及び48時間後でそれぞれ280nM及び $_{150}$ 15nMであった $_{150}$ 50。

18.3 薬剤耐性

レムデシビル耐性のSARS-CoV-2出現に関する臨床データは得られていない。現在までに、in vitroでのSARS-CoV-2のレムデシビル耐性発現は検討されていない。げっ歯類CoVのマウス肝炎ウイルスを用いたレムデシビルのin vitro耐性解析では、RNA依存性RNAポリメラーゼで全てのCoVに保存された残基において、2カ所の変異(F476L及びV553L)が確認され、レムデシビルに対して5.6倍の感受性の低下を示した。この変異体はin vitroでウイルス複製能が低下した。同様の変異(F480L及びV557L)をSARS-CoVに導入したとき、培養細胞内でレムデシビルに対して6倍の感受性低下を示し、SARS-CoV感染マウスモデルにおいてウイルスの病原性が減弱した。

**18.4 動物モデルにおける治療効果

SARS-CoV-2接種12時間後のアカゲザルSARS-CoV-2感染モデルに、 投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回 を静脈内ボーラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系疾患 の臨床徴候が改善し、肺病理像及び肺病変所見並びに肺ウイルスRNA量 が減少した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: レムデシビル (Remdesivir)

化学名:2-Ethylbutyl N-{(S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altrononitril-6-O-yl] phenoxyphosphoryl}-L-alaninate

分子式: C₂₇H₃₅N₆O₈P 分子量: 602.58 化学構造式:

性 状:白色~微黄白色又は黄色の固体

溶解性:メタノール、テトラヒドロフランに溶けやすく、エタノールに

やや溶けやすく、酢酸イソプロピルに溶けにくい。

融 点:138℃ 分配係数:log P=3.2

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。

21.3 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正 使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル

** 23. 主要文献

- 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734 $^{\text{TM}}$)
- 2) 社内資料 (レムデシビル治験薬概要書)
- 3) 社内資料 (NIAID ACTT-1試験)

- 4) 社内資料 (GS-US-540-5773試験)
- 5) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020; 383 (19): 1827-1837
- 6) 社内資料 (GS-US-540-5774試験)
- 7) Spinner CD, et al. JAMA 2020; 324 (11): 1048-1057
- 8) Pruijssers AJ, et al. Cell Rep. 2020; 32 (3): 107940
- 9) Xie X, et al. Nat Commun. 2020; 11 (1): 5214

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター 〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 グラントウキョウサウスタワー フリーダイアル 0120-506-295 FAX 03-5958-2959 受付時間:9:00~17:30 (土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー

-5- ®:登録商標

***2021年4月改訂(第21版) **2020年9月改訂 日本標準商品分類番号 872454

合成副腎皮質ステロイド剤

オルガドロン注射液 1.9mg オルガドロン注射液 3.8mg オルガドロン注射液 19mg

	1.9mg	3.8mg	19mg
承認番号	22100AMX01494000	22100AMX01495000	22100AMX01496000
薬価収載	2009年 9 月	2009年 9 月	2009年 9 月
販 売 開 始	1969年 9 月	1962年10月	1973年8月
再評価結果	1990年12月	1990年12月	1990年12月
効 能 追 加	2005年 9 月	2005年 9 月	2005年 9 月

貯法:遮光、室温保存

「取扱い上の注意」参照

処方箋医薬品:注意-医師等の処方箋

により使用すること

使用期間: 4年

使用期限:包装に表示の使用期限内

に使用すること。

Orgadrone® Injection 1.9 mg, Injection 3.8 mg & Injection 19 mg

デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液

【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁 忌 (次の患者又は部位には投与しないこと)】

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.感染症のある関節腔内、滑液嚢内、腱鞘内又は腱周囲 [免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがあ る。]
- 3.動揺関節の関節腔内[関節症状が増悪するおそれがある。]
- 4.次の薬剤を投与中の患者:

デスモプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿 による夜間頻尿)

〈本剤全身投与の患者〉

ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル

〈本剤全身投与の患者(ただし単回投与の場合を除く)〉 リルピビリン塩酸塩、リルピビリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、 ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩 [「相互作用 |の項参照]

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

- 1.有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者[免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- 2.消化性潰瘍の患者[粘膜の防御修復機能が低下し、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。]
- 3.精神病の患者[中枢神経系に影響し、精神病が増悪する おそれがある。]
- 4.結核性疾患の患者[免疫抑制作用により、結核性疾患が 増悪するおそれがある。]
- 5. 単純疱疹性角膜炎の患者[免疫抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。]
- 6.後嚢白内障の患者[水晶体線維に影響し、後嚢白内障が 増悪するおそれがある。]
- 7.緑内障の患者[眼圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。]
- 8. 高血圧症の患者[ナトリウム又は体液の貯留等により、 高血圧症が増悪するおそれがある。]
- 9.電解質異常のある患者[体液不均衡(血清カリウム低下) 等により、電解質異常が増悪するおそれがある。]

- 10.血栓症の患者[血液凝固能が亢進し、血栓症が増悪するおそれがある。]
- 11.最近行った内臓の手術創のある患者[創傷治癒(組織修復)を障害するおそれがある。]
- 12. 急性心筋梗塞を起こした患者[心破裂を起こしたとの報告がある。]
- 13. ウイルス性結膜・角膜疾患、結核性眼疾患、真菌性眼疾患及び急性化膿性眼疾患の患者に対する眼科的投与 [免疫抑制作用により、これらの症状が増悪するおそれがある。]
- 14. コントロール不良の糖尿病の患者[糖新生促進作用(血糖 値上昇)等により、糖尿病が増悪するおそれがある。]

【組成・性状】

1.組成

1管又は1バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含 有

販売名	有効成分	添加物
オルガドロン® 注射液 1.9mg	デキサメタゾンリン酸 エステルナトリウム 2.5mg/0.5mL (デキサメタゾンとして1.9mg)	ベンゼトニウム塩化物 0.05mg キシリトール 13.5mg pH調整剤
オルガドロン® 注射液 3.8mg	デキサメタゾンリン酸 エステルナトリウム 5mg/1mL (デキサメタゾンとして3.8mg)	ベンゼトニウム塩化物 0.1mg キシリトール 27mg pH調整剤
オルガドロン® 注射液 19mg	デキサメタゾンリン酸 エステルナトリウム 25mg/5mL (デキサメタゾンとして19mg)	ベンゼトニウム塩化物 0.5mg キシリトール 135mg pH調整剤

2. 性狀

•	17.1/			
	販売名	外観	рН	浸透圧比 (生理食塩液対比)
	オルガドロン® 注射液 1.9mg			
	オルガドロン® 注射液 3.8mg	無色澄明の液	7.0~8.5	約1
	オルガドロン® 注射液 19mg			

【効能・効果】

- 1. 内分泌疾患 慢性副腎皮質機能不全(原発性、続発性、下垂体性、医原性)[筋注]、急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ) 〔静注、点滴、筋注〕、副腎性器症候群[*筋注〕、亜急性甲状腺炎[*筋注〕、甲状腺中毒症[甲状腺(中毒性)クリーゼ][静注、点滴、*筋注〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症〔*筋注〕
- 2. リウマチ性疾患 関節リウマチ[筋注、関節]、若年性関節リ

- ウマチ(スチル病を含む)[筋注、関節]、リウマチ熱(リウマチ性心炎を含む)[*静注、*点滴、筋注]、リウマチ性多発筋痛(筋注]、強直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)[筋注]
- 3. **膠原病** エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状) [*静注、*点滴、筋注]、全身性血管炎(高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む) [*静注、*点滴、筋注]、多発性筋炎(皮膚筋炎) [*静注、*点滴、筋注]、強皮症[*筋注]
- 4. 腎疾患 ネフローゼ及びネフローゼ症候群[*静注、*点 滴、*筋注]
- 5. 心疾患 うっ血性心不全[*静注、*点滴、*筋注]
- 6.アレルギー疾患 気管支喘息〔静注、点滴、筋注(但し、筋 肉内注射以外の投与法では不適当な場合に限る)、ネブ〕、 喘息性気管支炎(小児喘息性気管支炎を含む)〔*筋注、ネ ブ〕、喘息発作重積状態〔静注、点滴〕、薬剤その他の化学 物質によるアレルギー・中毒(薬疹、中毒疹を含む)〔*静 注、*点滴、*筋注〕、血清病〔静注、点滴、*筋注〕、アナ フィラキシーショック〔静注、点滴〕
- 7. **重症感染症** 重症感染症(化学療法と併用する)〔静注、点滴、*筋注〕
- 8. 血液疾患 溶血性貧血(免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)[静注、点滴、*筋注]、白血病(急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病)(皮膚白血病を含む)[静注、点滴、*筋注]、顆粒球減少症(本態性、続発性)[静注、点滴、*筋注]、紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性)[静注、点滴、*筋注]、再生不良性貧血[静注、点滴、*筋注]、凝固因子の障害による出血性素因[静注、点滴、*筋注]
- 9. 消化器疾患 限局性腸炎[*静注、*点滴、*筋注、注腸]、潰瘍性大腸炎[*静注、*点滴、*筋注、注腸]
- 10. **重症消耗性疾患** 重症消耗性疾患の全身状態の改善(癌末期、スプルーを含む)[*静注、*点滴、*筋注]
- 11. **肝疾患** 劇症肝炎(臨床的に重症とみなされるものを含む) 〔静注、*点滴、*筋注〕、肝硬変(活動型、難治性腹水を伴 うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)[*筋注]
- 12. 肺疾患 びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を 含む)[*静注、点滴、ネブ]
- 13. 神経疾患 脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)[静注、点滴、*筋注]、末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)[*静注、*点滴、*筋注]、重症筋無力症[静注、点滴、*筋注]、多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)[静注、点滴、*筋注]、小舞踏病[*筋注]、顔面神経麻痺[*筋注]、脊髄蜘網膜炎[*筋注]
- 14. 悪性腫瘍 悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患)〔静注、点滴、*筋注〕、好酸性肉芽腫〔静注、点滴、*筋注〕、乳癌の再発転移〔*筋注〕 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
 - 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫[点滴]
- 15. 抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状 (悪心・嘔吐) 〔静注、点滴〕
- 16. 代謝·栄養障害 特発性低血糖症[静注、点滴、*筋注]
- 17. 外科疾患 副腎摘除〔静注、点滴、筋注〕、臓器・組織移植 [*筋注〕、侵襲後肺水腫〔静注、ネブ〕、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲[*筋注〕、外科的ショック及び外科的ショック様状態〔静注〕、脳浮腫〔静注〕、輸血による副作用 [静注〕、気管支痙攣(術中)〔静注〕、蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされを含む)〔*筋注〕、手術後の腹膜癒着防止〔腹腔〕
- 18. 整形外科疾患 強直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)に伴う四肢関節炎[関節]、関節周囲炎(非感染性のものに限る)[軟組織、腱鞘、滑囊]、腱炎(非感染性のものに限る)[軟剤、腱鞘)、腱鞘炎(非感染性のものに限る)[腱鞘]、腱間断炎(非感染性のものに限る)[刺類、滑液包炎(非感染性のものに限る)[滑囊]、変形性関節症(炎症症状がはっきり認められる場合)[関節]、非感染性慢性関節炎[関節]、痛風性関節炎[関節]、椎間板ヘルニアにおける神経根炎(根性

坐骨神経痛を含む)[硬膜外]、脊髄浮腫[静注、硬膜外]

- 19. 産婦人科疾患 卵管整形術後の癒着防止[*筋注、卵腔]
- 20. 泌尿器科疾患 前立腺癌(他の療法が無効な場合)[*筋注]、 陰茎硬結[*筋注、皮内]
- 21. 皮膚疾患 湿疹·皮膚炎群(急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿 疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー 皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚 炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚 炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、 鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など)(但し、重症例以外 は極力投与しないこと)(◎*筋注、◎皮内(但し、局注は浸潤、 苔癬化の著しい場合のみとする)]、痒疹群(小児ストロフル ス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む)(但し、重症例に限 る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい) [[©]*筋注、[©]皮内]、 蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る)[*点滴、*筋注]、乾癬 及び類症[尋常性乾癬(重症例)、関節症性乾癬、乾癬性紅皮 症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライ ター症候群〕〔◎*点滴、◎*筋注、◎皮内(尋常性乾癬のみ)〕、掌 蹠膿疱症(重症例に限る)[◎*筋注]、扁平苔癬(重症例に限る) [[©]*筋注、[©]皮内]、成年性浮腫性硬化症[*筋注]、紅斑症([©]多 形滲出性紅斑、結節性紅斑)(但し、多形滲出性紅斑の場合は 重症例に限る)[*筋注]、粘膜皮膚眼症候群[開口部びらん性外 皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候 群、ベーチェット病(眼症状のない場合)、リップシュッツ急 性陰門潰瘍〕[*点滴、*筋注]、円形脱毛症(悪性型に限る) [©皮内]、天疱瘡群(尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡)[*点滴、*筋注]、デューリング 疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱瘡を含む)〔*点滴、*筋 注〕、帯状疱疹(重症例に限る)[*筋注〕、紅皮症(ヘブラ紅色粃 糠疹を含む)[[©]*点滴、[©]*筋注]、早期ケロイド及びケロイド 防止[◎皮内]、新生児スクレレーマ[*筋注]
- 22. 眼疾患 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法 (ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)〔*静注、*筋注、結膜、球後、点眼〕、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の 対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)〔*静注、*筋注、結膜、球後〕、眼科領域の術後炎症〔*静注、*筋注、結膜、点眼〕
- 23. 耳鼻咽喉科疾患 急性・慢性中耳炎(*静注、*点滴、*筋注、中耳)、渗出性中耳炎・耳管狭窄症(*静注、*点滴、*筋注、中耳、耳管)、メニエル病及びメニエル症候群(静注、点滴、筋注)、急性感音性難聴(静注、点滴、筋注)、血管運動(神経)性鼻炎(筋注、ネブ、鼻腔、鼻甲介)、アレルギー性鼻炎(筋注、ネブ、鼻腔、鼻甲介)、花粉症(枯草熱)(筋注、ネブ、鼻腔、鼻甲介)、副鼻腔炎・鼻茸(筋注、ネブ、鼻腔、副鼻、喉頭)、喉頭炎・喉頭浮腫(静注、点滴、筋注、ネブ、喉頭)、喉頭ポリープ・結節(*静注、点滴、*筋注、ネブ、喉頭)、喉頭ポリープ・結節(*静注、*点滴、*筋注、ネブ、喉頭)、喉頭ポリープ・結節(*静注、*点滴、*筋注、ネブ、喉頭)、食道の炎症(腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)及び食道拡張術後(静注、点滴、筋注、ネブ、食道)、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法(静注、点滴、筋注、軟組織、皮内、ネブ、鼻腔、副鼻、鼻甲介、喉頭、中耳、食道)、難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)[軟組織]

〔注釈〕

1.投与法の略語は次のとおり

静 注:静脈内注射 結 膜:結膜下注射 後:球後注射 点 滴:点滴静脈内注射 球 注:筋肉内注射 点 眼:点眼 ブ:ネブライザー 関 節:関節腔内注射 鼻 腔:鼻腔内注入 軟組織: 軟組織内注射 腱 鞘:腱鞘内注射 副 鼻:副鼻腔内注入 鼻甲介:鼻甲介内注射 滑 囊:滑液囊内注入 硬膜外:硬膜外注射 鼻 茸:鼻茸内注射 喉 頭:喉頭·気管注入 腹 腔:腹腔内注入 皮 内:局所皮内注射 中 耳:中耳腔内注入 耳 管:耳管内注入 卵 腔:卵管腔内注入 注 腸:注腸 食 道:食道注入

- 2.*印は下記の場合にのみ用いること
- (1)静脈内注射及び点滴静脈内注射 経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時
- (2)筋肉内注射 経口投与不能時
- ③印は外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。

【用法・用量】

1. 通常、成人に対する用法・用量は下表のとおりである。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

242、一型	、近外により辿旦垣順りる○
投 与 方 法	投与量及び投与回数(デキサメタゾンとして)
静脈内注射	1回1.65~6.6mg、3~6時間毎
点滴静脈内注射	1回1.65∼8.3mg、1日1~2回
筋肉内注射	1回1.65~6.6mg、3~6時間毎
関節腔内注射	1回0.66~4.1mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
軟組織内注射	1回1.65~5.0mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
腱鞘内注射	1回0.66~2.1mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
滑液囊内注入	1回0.66~4.1mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
硬膜外注射	1回1.65~8.3mg、原則として投与間隔を2週間以上とすること
腹腔内注入	1回1.65mg
局所皮内注射	1回0.04~0.08mg宛0.83mg までを週1回
卵管腔内注入	1回0.33~0.83mg
注 腸	1回0.33~5.0mg
結 膜 下 注 射	1回0.33~2.1mg、その際の液量は0.2~0.5mLとする
球 後 注 射	1回0.83~4.1mg、その際の液量は0.5~1.0mLとする
点 眼	1回0.21∼0.83mg/mL溶液1~2滴、1日3~8回
ネブライザー	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
鼻腔内注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
副鼻腔内注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
鼻甲介内注射	1回0.66~4.1mg
鼻茸内注射	1回0.66~4.1mg
	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
中耳腔内注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
耳管内注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
食道注入	1回0.83~1.65mg

局所麻酔剤との配合は局所麻酔剤の種類及び配合比率により、白濁を生ずることがあるので注意すること。

2. 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法における用法・用量は下表のとおりである。

投	与	方	法	投与量及び投与回数(デキサメタゾンとして)
点清	育静朋	乘内 注	主射	ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩との併用において、投与量及び投与法は、通常1日量デキサメタゾンを33mgとし、21日から28日を1クールとして、第1日目から第4日目、第9日目から第12日目、第17日目から第20日目に投与する。 なお、投与量及び投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる。

3. 抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)に対する用法・用量は下表のとおりである。

投	与	方	法	投与量及び投与回数(デキサメタゾンとして)
静点流	脈片	了 注 《内注	射射	通常、成人には 1 日 3.3 ~ 16.5 mg を、 1 日 1 回 又は 2 回に分割して投与する。 ただし、 1 日最大 16.5 mg までとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

【使用上の注意】

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (1)感染症の患者[免疫抑制作用により、感染症が増悪するお それがある。]
- (2)糖尿病の患者[糖新生促進作用(血糖値上昇)等により、 糖尿病が増悪するおそれがある。]

- (3)骨粗鬆症の患者[骨形成抑制作用等により、骨粗鬆症が 増悪するおそれがある。]
- (4) 腎不全の患者[代謝・排泄遅延により、副作用があらわれるおそれがある。]
- (5)甲状腺機能低下のある患者[症状が増悪するおそれがある。また、血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。]
- (6)肝硬変の患者[代謝・排泄遅延により、副作用があらわれるおそれがある。]
- (7)脂肪肝の患者[脂肪沈着作用により、脂肪肝が増悪する おそれがある。]
- (8)脂肪塞栓症の患者[脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症が増 悪するおそれがある。]
- (9)重症筋無力症の患者[使用当初、一時症状が増悪することがある。]
- (10) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不 全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用が あらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、 次の注意が必要である。
 - 1)投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法 によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤 を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合に は、局所療法を行うこと。
 - 2)投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察 を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、 事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行 うこと。
 - 3)連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、 食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離 脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する 場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱 症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量す ること。
 - 4)眼科用に用いる場合には原則として2週間以上の長期 投与は避けること。
- (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与された B型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前に HBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
- (3)他の副腎皮質ホルモン剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を増悪させたとの報告があるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意が必要である。
- (4)本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後 6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることが あり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を 増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者に は生ワクチンを接種しないこと。
- (5)特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な 経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - 1)本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - 2)水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
 - 3) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

- (6)本剤と、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩の抗がん剤併用療法では、下記の事項に注意すること。
 - 1)本療法は、中心静脈カテーテルを留置して行う必要がある。本療法を行う際には、感染症の合併に注意すること。
 - 2)本療法を行う多発性骨髄腫の患者のうち、高齢者、特に全身状態不良例では感染症の合併に注意すること。
- (7)強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3.相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4) により代謝される。また、CYP3A4の誘導作用をもつ。

※(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン 酢酸塩水和物 ミニリンメル ト(男性におけ る夜間多尿に よる夜間頻尿)	低ナトリウム血症が 発現するおそれがあ る。	機序不明
くのが塩 ア くの単をり酸 り酸ルミ塩タ ドナル塩 が	これらの薬剤の血中 濃度を低下させ、作 用を減弱させるおそ れがある。	
ノヤルハ		

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸 誘導体 フェノバルビタール リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量について注意すること。 本剤の作用が減弱することが報告されて	これらの薬剤がチト クロームP450を誘 導し、本剤の代謝が 促進されるためと考 えられている。 フェニトインがチト クロームP450を誘
	いる。 併用により、フェニ トインの血中濃度が 上昇又は低下すると の報告がある。	導し、本剤の代謝が 促進される。 機序不明

サリチル酸誘導体 アスピリン等	併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすおそれがあるので、併用する場合には用量について注意すること。	本剤は、これらの薬 剤のクリアランスを 増加させると考えら れている。
抗凝血剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので、併用する場合には用量について注意すること。	本剤は血液凝固能を 高め、これらの薬剤 の効果に拮抗する可 能性があると考えら れる。
経口糖尿病用剤 アセトヘキサミド インスリン製剤	これらの薬剤の作用 を減弱させるおそれ があるので、併用す る場合には用量につ いて注意すること。	本剤は肝臓での糖新 生を促進し、末梢組 織での糖利用を阻害 する。
血圧降下剤	これらの薬剤の作用 を減弱させるおそれ があるので、併用す る場合には用量につ いて注意すること。	機序不明
利尿剤	これらの薬剤の作用 を減弱させるおそれ があるので、併用す る場合には用量につ いて注意すること。	機序不明
利尿剤(カリウム 保持性利尿剤を 除く)	低カリウム血症があ らわれるおそれがあ るので、併用する場 合には用量について 注意すること。	副腎皮質ステロイド 剤はカリウムの尿中 排泄を増加する。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告がある。	チトクロームP450 に対する競合の可能 性があると考えられ る。
マクロライド系 抗生物質 エリスロマイシン アゾール系抗真 菌剤 イトラコナゾール	副腎皮質ホルモン剤 の作用が増強される との報告がある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
HIVプロテアー ゼ阻害剤 サキナビル リトナビル等	本剤のAUCの上昇あるいはこれらの薬剤の代謝が促進され、 AUCが低下するおそれがある。	これら薬剤のチトクロームP450に対する競合の可能性あるいは本剤がチトクロームP450を誘導することによると考えられる。
エフェドリン	副腎皮質ホルモン剤 の代謝が促進され、 血中濃度が低下する との報告がある。	機序不明
サリドマイド	海外において、多発性骨髄腫における本剤との併用により、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)が発現したとの報告がある。	機序不明

4.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、症状が あらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行う こと。

- 1)ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明): 失神、意識喪失、呼吸困難、顔面蒼白、血圧低下等の症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 2) **誘発感染症**(頻度不明)、**感染症の増悪**(頻度不明): 誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。 また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれ ることがある。観察を十分に行い、異常が認められ た場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 続発性副腎皮質機能不全(頻度不明)、糖尿病(頻度不明)
- 4)消化性潰瘍(頻度不明)、消化管穿孔(頻度不明)、膵炎 (頻度不明)
- 5)精神変調(頻度不明)、うつ状態(頻度不明)、痙攣(頻度不明)
- 6)骨粗鬆症(頻度不明)、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性 壊死(頻度不明)、ミオパシー(頻度不明)、脊椎圧迫骨 折(頻度不明)、長骨の病的骨折(頻度不明)
- 7)**緑内障**(頻度不明)、**後嚢白内障**(頻度不明):連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 8)血栓塞栓症(頻度不明)
- 9)喘息発作(頻度不明): 気管支喘息患者で他の副腎皮質ホルモン剤の投与により喘息発作を増悪させたとの報告があるので十分注意すること。

(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を 中止するなど適切な処置を行うこと。

中止りるなど週別な処理を打りこと。		
	頻度不明	
内分泌	月経異常	
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、 腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲 亢進	
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい	
筋・骨格	筋肉痛、関節痛	
投与部位	関節腔内投与 関節の不安定化 ^{注1)} 疼痛・腫脹・圧痛の増悪 筋肉内又は皮下投与 組織の萎縮による陥没(局所)	
脂質·蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、 脂肪肝	
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アル カローシス	
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網 膜障害、眼球突出	
血液	白血球增多	
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、 顔面紅斑、紅斑、創傷治癒障害、皮 膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎	
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、しゃっくり、刺激感(ピリピリした痛み、しびれ、ひきつり感等)注2)	

- 注1)投与を中止すること。これらの症状は投与直後に患部を強く動か すと起こりやすいとされているので、投与後は患者をしばらく 安静にさせること。
- 注2)デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液を静脈内投与 した際に、発現したとの報告がある。

5. 高齢者への投与

慎重に投与すること[高齢者に長期投与した場合、感染症の 誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障 等の副作用があらわれやすい。]。

6. 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まわると判断される場合にのみ投与すること[新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある。動物実験(ラット、マウス)で催奇形作用(口蓋裂等の外形異常)が報告されている。]。
- (2)本剤投与中は授乳を避けさせること[母乳中へ移行することがある。]。

7. 小児等への投与

- (1)観察を十分に行うこと[小児等の発育抑制があらわれることがある。]。
- (2)長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。
- (3)小児等では、筋肉内又は皮内投与はなるべく避けること [特に投与部位の組織の萎縮(陥没)を起こしやすい。]。
- (4)低出生体重児で、脳性麻痺、一過性の肥大型心筋症が起 こることが報告されている。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1)インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。
- (2)副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブ ルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が 偽陰性を示すことがある。

9. 適用上の注意

- (1)**静脈内注射時:**血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これを予防するため、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。
- (2)筋肉内注射時:組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。
 - 1)筋肉内投与は、やむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。
 - 2)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
 - 3)繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。 なお、小児等には連用しないことが望ましい。
 - 4)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き部位をかえて注射すること。

**

(3)アンプルカット時:本品はワンポイントカットアンプル製剤である。アンプルカット時には異物混入を避けるため、カット部分をエタノール綿等で清拭してから、アンプル枝部のワンポイントマークの反対方向へ折ること。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

10. その他の注意

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン(種痘等)を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

【薬物動態】1)

1.血中濃度

健康成人10例にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサメタゾンとして20mg)を静注した場合、速やかに水解されて遊離型デキサメタゾンに変換され、血漿中遊離型デキサメタゾン濃度は、投与後約5分で最高値($58.1\pm6.2\mu g/dL$)を示し、半減期は 4.74 ± 0.43 時間であった。

2.排 泄

健康成人10例にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサメタゾンとして20mg)を静注した場合、主として尿中に排泄され、静注後24時間までの遊離型デキサメタゾン排泄率は5.98±0.93%を示した。

【薬効薬理】

1.デキサメタゾンはグルココルチコイドに属し、すぐれた糖質代

謝作用を有し、抗炎症・抗リウマチ・抗アレルギー作用を発揮する一方、鉱質代謝作用が比較的弱いことが認められている(ラット及びマウス)^{2・3)}。

2. コルチコイド活性に関する動物実験から抗炎症作用(抗肉芽腫作用)、胸腺退縮作用、肝グリコーゲン沈着作用が明らかにされている $(ラット)^{3.4}$ 。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (Dexamethasone Sodium Phosphate)

化学名:Sodium 9α-fluoro-16α-methylprednisolone-21-

phosphate

分子式: C22H28FNa2O8P

分子量:516.40

構造式:

性 状:白色〜微黄色の結晶性の粉末で、においはないか又はわずかにエタノール臭がある。水に溶けやすく、エタノール (95)に極めて溶けにくく、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン又はクロロホルムにほとんど溶けない。吸湿性である。

【取扱い上の注意】

デキサメタゾン水性注射剤は光にあたると徐々に分解するので注 意すること。

【包 装】

オルガドロン²注射液1.9mg: 0.5mL×10管、0.5mL×50管 オルガドロン²注射液3.8mg: 1 mL×10管、1 mL×50管 オルガドロン²注射液 19mg: 5 mL×10バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1)中村 毅:臨床薬理 12,1 (1981)

- 2) Thompson, J.et al.: J. Exp. Med. 131, 429 (1970)
- 3) 梅原千治ほか: ステロイドホルモンV 南江堂 (1967)
- 4) Bonta, I. L.et al.: Research Release Report No.2 (1960)

**〈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。

アスペンジャパン株式会社

〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号

カスタマーセンター TEL:0120-161-576 FAX:0120-788-654

製造販売元

アスペンジャパン株式会社 東京都千代田区九段北一丁目8番10号 http://www.aspenpharma.co.jp 貯法:冷所保存、凍結を避けること

有効期間:3年

日本標準商品分類番号 872454

	1.65mg	3.3mg	6.6mg
承認番号	22100AMX01399	22100AMX01400	22100AMX01401
販売開始	1963年10月	1970年6月	1959年11月

副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液

デカドロン[®]注射液1.65mg デカドロン[®]注射液3.3mg デカドロン[®]注射液6.6mg

DECADRON® Phosphate Injection

処方箋医薬品 注)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること



1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 感染症のある関節腔内、滑液嚢内、腱鞘内又は腱周囲[免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- 2.3 動揺関節の関節腔内[関節症状が増悪するおそれがある。]
- 2.4 次の薬剤を投与中の患者:

デスモプレシン酢酸塩水和物 (男性における夜間多尿に よる夜間頻尿)

〈本剤全身投与の患者〉

ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル

〈本剤全身投与の患者(ただし単回投与の場合を除く)〉 リルピビリン塩酸塩、リルピビリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、 ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩 [10.1参照]

3. 組成·性状

3.1 組成

3 /III/50			
販売名	デカドロン注射液	デカドロン注射液	デカドロン注射液
	1.65mg	3.3mg	6.6mg
	1アンプル (0.5mL) 中	lアンプル (lmL) 中	lバイアル (2mL) 中
	デキサメタゾン 1.65mg	デキサメタゾン 3.3mg	デキサメタゾン 6.6mg
有効成分	(デキサメタゾンリン酸	(デキサメタゾンリン酸	(デキサメタゾンリン酸
	エステルナトリウムと	エステルナトリウムと	エステルナトリウムと
	して2.2mg)	して4.4mg)	して8.8mg)
亜硫酸水素ナトリウム0.5mg、クレアチニン		チニン8mg、パラオ	
添加剤	キシ安息香酸プロピル0.2mg、パラオキシ安息香酸メチル		
(lmL中)		-トリウム水和物、水	

3.2 製剤の性状

販売名	デカドロン注射液	デカドロン注射液	デカドロン注射液
別りじ石	1.65mg	3.3mg	6.6mg
剤形	アン	アンプル	
pН	7.0~8.5		
浸透圧比	0.7~0.9 (生理食塩液に対する比)		
性状	無色澄明の水性注射剤		

4. 効能・効果

○内分泌疾患

慢性副腎皮質機能不全(原発性、続発性、下垂体性、医原性)[筋肉内注射]

急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)[静脈内注射、点 滴静脈内注射、筋肉内注射]

副腎性器症候群 [*筋肉内注射]

亜急性甲状腺炎 [*筋肉内注射]

甲状腺中毒症〔甲状腺(中毒性)クリーゼ〕[静脈内注射、 点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症 [*筋肉内注射]

特発性低血糖症[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

○リウマチ性疾患、結合織炎及び関節炎

関節リウマチ [筋肉内注射、関節腔内注射]

若年性関節リウマチ (スチル病を含む) [筋肉内注射、関 節腔内注射]

リウマチ熱(リウマチ性心炎を含む)[*静脈内注射、*点 滴静脈内注射、筋肉内注射]

リウマチ性多発筋痛 [筋肉内注射]

強直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎) [筋肉内注射]

強直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)に伴う四肢関節炎 [関節腔内注射]

関節周囲炎(非感染性のものに限る) [軟組織内注射、腱鞘内注射、滑液嚢内注入]

腱炎 (非感染性のものに限る) [軟組織内注射、腱鞘内注射] 腱鞘炎 (非感染性のものに限る) [腱鞘内注射]

腱周囲炎(非感染性のものに限る)[軟組織内注射、腱鞘内注射、滑液嚢内注入]

滑液包炎(非感染性のものに限る)[滑液嚢内注入]

変形性関節症(炎症症状がはっきり認められる場合)[関節腔内注射]

非感染性慢性関節炎 [関節腔内注射]

痛風性関節炎 [関節腔内注射]

○膠原病

エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状) [*静脈内注射、 *点滴静脈内注射、筋肉内注射]

全身性血管炎(大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む)[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、筋肉内注射]

多発性筋炎(皮膚筋炎)[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、 筋肉内注射]

強皮症 [*筋肉内注射]

○腎疾患

ネフローゼ及びネフローゼ症候群 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

○心疾患

うっ血性心不全 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉 内注射]



○アレルギー性疾患

気管支喘息 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射(但し、筋肉内注射以外の投与法では不適当な場合に限る)、ネブライザー]

喘息性気管支炎(小児喘息性気管支炎を含む)[*筋肉内注射、ネブライザー]

喘息発作重積状態[静脈内注射、点滴静脈内注射]

薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒(薬疹、中毒疹を含む)[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射] 血清病 [静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

アナフィラキシーショック[静脈内注射、点滴静脈内注射]

○血液疾患

紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性)[静脈内注射、 点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

溶血性貧血(免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

白血病(急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性 リンパ性白血病)(皮膚白血病を含む)[静脈内注射、点滴 静脈内注射、*筋肉内注射]

上記疾患のうち髄膜白血病 [脊髄腔内注入]

再生不良性貧血[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射] 凝固因子の障害による出血性素因 [静脈内注射、点滴静脈 内注射、*筋肉内注射]

顆粒球減少症(本態性、続発性)[静脈内注射、点滴静脈 内注射、*筋肉内注射]

○消化器疾患

潰瘍性大腸炎 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

限局性腸炎[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射] 重症消耗性疾患の全身状態の改善(癌末期、スプルーを含む)[*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

○肝疾患

劇症肝炎(臨床的に重症とみなされるものを含む)[静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

肝硬変 (活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの) [*筋肉内注射]

○肺疾患

びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む) [*静脈内注射、点滴静脈内注射、ネブライザー]

○重症感染症

重症感染症(化学療法と併用する)[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

○結核性疾患

結核性髄膜炎(抗結核剤と併用する) [脊髄腔内注入] 結核性胸膜炎(抗結核剤と併用する) [胸腔内注入]

○神経疾患

脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]

末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)[*静脈内注射、 *点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]

重症筋無力症[静脈內注射、点滴静脈內注射、*筋肉內注射、脊髄腔內注入]

多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入]

小舞踏病 [*筋肉内注射]

顔面神経麻痺 [*筋肉内注射]

脊髓蜘網膜炎 [*筋肉内注射]

○悪性腫瘍

悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、 皮膚細網症、菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患)[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射、脊髄腔内注入] 好酸性肉芽腫[静脈内注射、点滴静脈内注射、*筋肉内注射] 乳癌の再発転移[*筋肉内注射]

○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫 [点滴静脈内注射] ○抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状 (悪心・嘔吐)

[静脈内注射、点滴静脈内注射]

○外科疾患

副腎摘除 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射] 臓器・組織移植 [*筋肉内注射]

侵襲後肺水腫 [静脈内注射、ネブライザー]

副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲 [*筋肉内注射] 外科的ショック及び外科的ショック様状態 [静脈内注射] 脳浮腫 [静脈内注射]

輸血による副作用 [静脈内注射]

気管支痙攣(術中)[静脈内注射]

蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされを含む)[*筋肉内注射] 手術後の腹膜癒着防止[腹腔内注入]

○整形外科疾患

椎間板ヘルニアにおける神経根炎(根性坐骨神経痛を含む) [硬膜外注射]

脊髓浮腫 [静脈内注射、硬膜外注射]

○産婦人科疾患

卵管整形術後の癒着防止 [*筋肉内注射]

○泌尿器科疾患

前立腺癌(他の療法が無効な場合)[*筋肉内注射] 陰茎硬結[*筋肉内注射、局所皮内注射]

○皮膚科疾患

*湿疹・皮膚炎群(急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など)(但し、重症例以外は極力投与しないこと。局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする)[*筋肉内注射、局所皮内注射]

*痒疹群(小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む)(但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい)[*筋肉内注射、局所皮内注射]

蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る)[*点滴静脈内注射、 *筋肉内注射]

*乾癬及び類症〔尋常性乾癬(重症例)、関節症性乾癬、 乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿 痂疹、ライター症候群〕[*点滴静脈内注射、*筋肉内注射] 上記疾患のうち*尋常性乾癬[局所皮内注射]

*掌蹠膿疱症(重症例に限る)[*筋肉内注射]

*扁平苔癬(重症例に限る)[*筋肉内注射、局所皮内注射] 成年性浮腫性硬化症 [*筋肉内注射]

紅斑症(*多形滲出性紅斑、結節性紅斑)(但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る)[*筋肉内注射]

粘膜皮膚眼症候群(開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病(眼症状のない場合)、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕[*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

*円形脱毛症(悪性型に限る)[局所皮内注射]

天疱瘡群(尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡)[*点滴静脈内注射、*筋肉内注射] デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む) [*点滴静脈内注射、*筋肉内注射]

帯状疱疹(重症例に限る)[*筋肉内注射]

- *紅皮症(ヘブラ紅色粃糠疹を含む)[*点滴静脈内注射、 *筋肉内注射]
- *早期ケロイド及びケロイド防止 [局所皮内注射] 新生児スクレレーマ [*筋肉内注射]

○眼科疾患

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)[*静脈内注射、*筋肉内注射、結膜下注射、球後注射、点眼]

外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当 又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹



彩毛様体炎)[*静脈内注射、*筋肉内注射、結膜下注射、球後注射]

眼科領域の術後炎症 [*静脈内注射、*筋肉内注射、結膜 下注射、点眼]

○耳鼻咽喉科疾患

急性・慢性中耳炎 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、*筋 肉内注射、中耳腔内注入]

滲出性中耳炎·耳管狭窄症[*静脈內注射、*点滴静脈內注射、*筋肉內注射、中耳腔內注入、耳管內注入]

メニエル病及びメニエル症候群 [静脈内注射、点滴静脈内 注射、筋肉内注射]

急性感音性難聴[静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射] 血管運動(神経)性鼻炎[筋肉内注射、ネブライザー、鼻 腔内注入、鼻甲介内注射]

アレルギー性鼻炎 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注 入、鼻甲介内注射]

花粉症 (枯草熱) [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、 鼻甲介内注射]

副鼻腔炎・鼻茸 [筋肉内注射、ネブライザー、鼻腔内注入、 副鼻腔内注入、鼻茸内注射]

進行性壊疽性鼻炎 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内 注射、ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、喉頭・ 気管注入]

喉頭炎・喉頭浮腫[静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内 注射、ネブライザー、喉頭・気管注入]

喉頭ポリープ・結節 [*静脈内注射、*点滴静脈内注射、 *筋肉内注射、ネブライザー、喉頭・気管注入]

食道の炎症(腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)及び食道拡張 術後 [静脈内注射、点滴静脈内注射、筋肉内注射、ネブラ イザー、食道注入]

耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法 [静脈内注射、点滴静脈 内注射、筋肉内注射、軟組織内注射、局所皮内注射、ネブ ライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、鼻甲介内注射、喉 頭・気管注入、中耳腔内注入、食道注入]

○歯科・□腔外科疾患

難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)[軟組織内注射]

- *印:下記の場合にのみ用いること
- 1) 静脈内注射及び点滴静脈内注射

経口投与不能時、緊急時及び筋肉内注射不適時

2) 筋肉内注射

経口投与不能時

★印:外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

6. 用法・用量

通常、成人に対する用法・用量は下表の通りである。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

投与方法	投与量・投与回数 (デキサメタゾンとして)
静脈内注射	1回1.65~6.6mg、3~6時間毎
点滴静脈内注射	1回1.65~8.3mg、1日1~2回
筋肉内注射	1回1.65~6.6mg、3~6時間毎
関節腔内注射	1回0.66~4.1mg、原則として投与間隔を2週間 以上とすること
軟組織内注射	1回1.65~5.0mg、原則として投与間隔を2週間 以上とすること
腱鞘内注射	1回0.66~2.1mg、原則として投与間隔を2週間 以上とすること
滑液囊内注入	1回0.66~4.1mg、原則として投与間隔を2週間 以上とすること
硬膜外注射	1回1.65~8.3mg、原則として投与間隔を2週間 以上とすること
脊髄腔内注入	1回0.83~4.lmg、週1~3回
胸腔内注入	1回0.83~4.lmg、週1~3回
腹腔内注入	1回1.65mg
局所皮内注射	1回0.04~0.08mg宛0.83mgまで、週1回
結膜下注射	1回0.33~2.1mg、 その際の液量は0.2~0.5mLとする

投与方法	投与量・投与回数 (デキサメタゾンとして)
球 後 注 射	1回0.83~4.1mg、 その際の液量は0.5~1.0mLとする
点眼	1回0.21~0.83mg/mL溶液1~2滴、1日3~8回
ネブライザー	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
鼻腔内注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
副鼻腔内注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
鼻甲介内注射	1回0.66~4.lmg
鼻茸内注射	1回0.66~4.lmg
喉頭・気管注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
中耳腔内注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
耳管内注入	1回0.08~1.65mg、1日1~3回
食 道 注 入	1回0.83~1.65mg

〈多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

投与方法	投与量・投与回数 (デキサメタゾンとして)
点滴静脈内注射	ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩との併用において、デキサメタゾンの投与量及び投与法は、通常1日量デキサメタゾンを33mgとし、21日から28日を1クールとして、第1日目から第4日目、第9日目から第12日目、第17日目から第20日目に、投与する。なお、投与量及び投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる。

〈抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)〉

投与方法	投与量・投与回数 (デキサメタゾンとして)
静 脈 内 注 射点滴静脈内注射	通常、成人には1日3.3~16.5mgを、1日1回又 は2回に分割して投与する。 ただし、1日最大16.5mgまでとする。

7. 用法・用量に関連する注意

悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法において は、併用薬剤の添付文書も参照すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、 消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれ ることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必 要である。
- 8.1.1 投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
- 8.1.2 投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
- 8.1.3 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- 8.1.4 眼科用に用いる場合には原則として2週間以上の長期投 与は避けること。
- 8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。[11.1.2参照]
- 8.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。 [11.1.2参照]
- 8.3.1 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 8.3.2 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

- 8.3.3 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
- 8.4 連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。[9.1.1、11.1.7参照] 〈多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉
- 8.5 本療法は、中心静脈カテーテルを留置して行う必要がある。 本療法を行う際には、感染症の合併に注意すること。
- 8.6 本療法を行う多発性骨髄腫の患者のうち、高齢者、特に全身状態不良例では感染症の合併に注意すること。

(強皮症)

8.7 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。
- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。 [11.1.2参照]
- (2) 消化性潰瘍の患者

粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。[11.1.4参照]

(3) 精神病の患者

中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。 [11.1.5参照]

(4) 結核性疾患の患者

免疫抑制作用により、結核性疾患が増悪するおそれがある。 [11.1.2参照]

(5) 単純疱疹性角膜炎の患者

免疫抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

(6) 後嚢白内障の患者

水晶体線維に影響し、後嚢白内障が増悪するおそれがある。 [8.4、11.1.7参照]

(7) 緑内障の患者

眼圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。[8.4、 11.1.7参照]

(8) 高血圧症の患者

ナトリウム・水貯留作用等により、高血圧症が増悪するおそれがある。

(9) 電解質異常のある患者

ナトリウム・水貯留作用により、電解質異常が増悪するおそれがある。

(10) 血栓症の患者

血液凝固能が亢進し、血栓症が増悪するおそれがある。 [11.1.8参照]

(11) 最近行った内臓の手術創のある患者 創傷治癒を遅延するおそれがある。

(12) 急性心筋梗塞を起こした患者 心破裂を起こしたとの報告がある。

(13) コントロール不良の糖尿病の患者

糖新生促進作用(血糖値上昇)等により、糖尿病が増悪する おそれがある。

9.1.2 ウイルス性結膜・角膜疾患、結核性眼疾患、真菌性眼疾 患及び急性化膿性眼疾患の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、眼科的投与は 避けること。免疫抑制作用により、これらの症状が増悪する おそれがある。

9.1.3 感染症の患者(有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者を除く)

免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。 [11.1.2参照]

9.1.4 糖尿病の患者

糖新生促進作用(血糖値上昇)等により、糖尿病が増悪する おそれがある。[11.1.3参照]

9.1.5 骨粗鬆症の患者

骨形成抑制作用及びカルシウム代謝の障害を起こすことにより、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.6 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。

9.1.7 脂肪肝の患者

脂質代謝に影響し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

9.1.8 脂肪塞栓症の患者

脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症が増悪するおそれがある。

9.1.9 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪することがある。

9.1.10 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や 肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎 ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認 められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投 与するなど適切な処置を行うこと。副腎皮質ホルモン剤を投 与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎 ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。なお、 投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイル スによる肝炎を発症した症例が報告されている。[11.1.2参照]

9.1.11 薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者

副腎皮質ホルモン剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を増悪させたとの報告がある。[11.1.9参照]

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 腎不全の患者

症状が増悪するおそれがある。

- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 肝硬変の患者

慢性肝疾患患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が 起こりやすい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある。動物実験で催奇形作用が報告されている。

本剤 (デキサメタゾンとして1日0.15mg) をマウスの妊娠11日から14日まで4日間にわたり筋肉内注射した試験において、口蓋裂の発生が認められている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続 又は中止を検討すること。母乳中へ移行することがある。

- 9.7 小児等
- 9.7.1 観察を十分に行うこと。小児等の発育抑制があらわれることがある。
- 9.7.2 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。
- 9.7.3 筋肉内又は皮内投与はなるべく避けること。小児等では、特に投与部位の組織の萎縮(陥没)を起こしやすい。
- 9.7.4 低出生体重児で、脳性麻痺、一過性の肥大型心筋症が起こることが報告されている。
- 9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血 圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。また、CYP3A4の誘導作用をもつ。

ı				
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	デスモプレシン酢酸塩 水和物	低ナトリウム血症が 発現するおそれがあ	機序不明	
	ミニリンメルト(男			
	性における夜間多尿 による夜間頻尿)			
	[2.4参照]			
	〈本剤全身投与の患者〉		本剤のCYP3A4誘導	
	ダクラタスビル塩酸塩 ダクルインザ		作用により、これらの薬剤の代謝が促進	
	アスナプレビル	れがある。	される可能性があ	
	スンベプラ		る。	
	〈本剤全身投与の患者 (ただし単回投与の場			
	合を除く)〉			
	リルピビリン塩酸塩			
	エジュラント リルピビリン塩酸塩・			
	テノホビル アラフェ			
	ナミドフマル酸塩・エ			
	ムトリシタビン オデフシィ			
	ドルテグラビルナトリ			
	ウム・リルピビリン塩			
	酸塩			
	ジャルカ [2.4参照]			
	· ·> ////			

).2 併用注意(併用に)	注意すること)	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール リファンピシン		これらの薬剤がチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が
カルバマゼピン		得し、本剤の代謝が 促進される。 フェニトインがチト
フェニトイン	本剤の作用が減弱することが報告されている。	フェートインがテト クロームP450を誘 導し、本剤の代謝が 促進される。
	併用により、フェニトインの血中濃度が 上昇又は低下すると の報告がある。	機序不明
サリチル酸誘導体 アスピリン等	併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。	導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体
抗凝血剤 ワルファリンカリウ ム	抗凝血剤の作用を減 弱させることが報告 されている。	作用がある。
速効型インスリン分 泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻 害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
血圧降下剤	これらの薬剤の作用 を減弱させるおそれ がある。	機序不明
利尿剤	これらの薬剤の作用 を減弱させるおそれ がある。	機序不明
利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く) トリクロルメチアジド フロセミド	ウム血症があらわれ	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	副腎皮質ホルモン剤	
	の大量投与により、 併用したシクロスポ	謝を阻害する。
	リンの血中濃度が上	
	昇するとの報告があ	
	る。	
マクロライド系抗生物	副腎皮質ホルモン剤	
質	の作用が増強される	れるおそれがある。
エリスロマイシン アゾール系抗真菌剤	との報告がある。	
イトラコナゾール		
HIVプロテアーゼ阻害	本剤のAUCの上昇	チトクロームP450
削	1 / / / / - / - / - / - / - / - / -	に対して競合する可
	剤のAUCが低下す	
ル等	るおそれがある。	本剤がチトクローム
		P450を誘導するこ
		とより、これらの薬 剤の代謝が促進され
		る可能性がある。
エフェドリン	副腎皮質ホルモン剤	機序不明
	の代謝が促進され、	
	血中濃度が低下する	
	との報告がある。	
サリドマイド	海外において、多発	機序不明
	性骨髄腫における本剤との併用により、	
	中毒性表皮壊死症	
	(Lyell症候群) が発	
	現したとの報告があ	
	る。	

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明) 失神、意識喪失、呼吸困難、顔面蒼白、血圧低下等の症状が あらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 11.1.2 誘発感染症(頻度不明)、感染症の増悪(頻度不明) [9.1.1 参照]

誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、 B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。 B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現が認められた場合 には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適 切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.1、9.1.3、9.1.10参照]

- 11.1.3 続発性副腎皮質機能不全 (頻度不明)、糖尿病 (頻度不 明) [9.1.4参照]
- 11.1.4 消化性潰瘍(頻度不明)、消化管穿孔(頻度不明)、膵炎(頻 度不明) [9.1.1参照]
- 11.1.5 精神変調 (頻度不明)、うつ状態 (頻度不明)、痙攣 (頻 度不明) [9.1.1参照]
- 11.1.6 骨粗鬆症 (頻度不明)、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌 性壊死 (頻度不明)、ミオパシー (頻度不明)、脊椎圧迫骨折 (頻度不明)、長骨の病的骨折(頻度不明) [9.1.5参照]
- 11.1.7 緑内障 (頻度不明)、後嚢白内障 (頻度不明) [8.4、9.1.1参照]
- 11.1.8 血栓塞栓症(頻度不明) [9.1.1参照]
- 11.1.9 喘息発作(頻度不明) [9.1.11参照]

11.2 その他の副作用

.2 (%)18% 88117/13		
	頻度不明	
内分泌	月経異常	
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、 口渇、食欲不振、食欲亢進	
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい	
筋・骨格	筋肉痛、関節痛	
投与部位	〈関節腔内投与〉 関節の不安定化 ^{注1)} 、疼痛・腫脹・圧痛の増悪 〈筋肉内又は皮内投与〉 組織の萎縮による陥没(局所)	
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝	
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス	

	頻度不明
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、 眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、 線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、紅斑、創 傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、しゃっくり、刺激感(ピリピリした痛み、しびれ、ひきつり感等) ^{注2)}

注1) これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされているので、投与後は患者をしばらく安静にさせること。

注2) 静脈内投与した際に、発現したとの報告がある。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。

12.2 副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

〈静脈内投与〉

14.1.1 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これを予防 するため、注射部位、注射方法等について十分注意し、その 注射速度はできるだけ遅くすること。

〈筋肉内投与〉

14.1.2 下記の点に注意すること。

- ・筋肉内投与は、やむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。
- ・同一部位への反復注射は行わないこと。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみ た場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ・注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチンを接種して神 経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人10例にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサメタゾンとして20mg)を静注した場合、速やかに水解されて遊離型デキサメタゾンに変換され、血漿中遊離型デキサメタゾン濃度は、投与後約5分で最高値($58.1\pm6.2\mu g/dL$)を示し、半減期は 4.74 ± 0.43 時間であった 2)。

16.5 排泄

健康成人10例にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサメタゾンとして20mg)を静注した場合、主として尿中に排泄され、静注後24時間までの遊離型デキサメタゾン排泄率は $5.98\pm0.93\%$ を示した 2)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デキサメタゾンはグルココルチコイドに属し、すぐれた糖質代謝作用を有し、抗炎症・抗リウマチ・抗アレルギー作用を発揮する一方、鉱質代謝作用が比較的弱いことが認められている(ラット及びマウス)^{3,4)}。

コルチコイド活性に関する動物実験から抗炎症作用(抗肉芽腫作用)、胸腺退縮作用、肝グリコーゲン沈着作用が明らかにされている(ラット) $^{4,5)}$ 。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (Dexamethasone sodium phosphate)

化学名

9-Fluoro-11 β , 17, 21-trihydroxy-16 α -methyl-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione 21- (disodium phosphate)

分子式

C22H28FNa2O8P

分子量

516.40

性状

白色~微黄色の結晶性の粉末で、においはないか又はわずかにエタノール臭がある。

水に溶けやすく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、1, 4-ジ オキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン又はクロロホルム にほとんど溶けない。吸湿性である。

化学構造式

20. 取扱い上の注意

デキサメタゾン水性注射剤は光にあたると徐々に分解するので注 意すること。

22. 包装

〈デカドロン注射液1.65mg〉

0.5mL:10アンプル、50アンプル

〈デカドロン注射液3.3mg〉

lmL:10アンプル、50アンプル

〈デカドロン注射液6.6mg〉

2mL:10バイアル、50バイアル

23. 主要文献

1) Pinsky, L. et al.: Science. 1965; 147: 402-403

2) 中村毅:臨床薬理. 1981;12(1):1-16

3) Thompson, J. et al.: J Exp Med.1970; 131 (3): 429-442

4) 梅原千治ほか:ステロイドホルモンV 南江堂1967

5) Bonta, I. L. et al.: Research Release Report No.2 1960

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アスペンジャパン株式会社

〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号

カスタマーセンター

TEL: 0120-161-576 FAX: 0120-788-654

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アスペンジャパン株式会社

東京都千代田区九段北一丁目8番10号

-6- DCDI03

目次

١.	8 添	付又書(案)	2
		効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠	
		1 効能又は効果及びその設定理由	
		2 用法及び用量及びその設定理由	
	1. 8. 2	使用上の注意の設定の根拠	7
		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	

最新の添付文書を参照すること

- 1.8 添付文書(案)
- 1.8.1 効能・効果、用法・用量の設定の根拠
- 1.8.1.1 効能・効果及び設定根拠
- 1.8.1.1.1 効能・効果

SARS-CoV-2による感染症

1.8.1.1.2 効能・効果の設定根拠

カシリビマブ及びイムデビマブ(以下,本剤)は、SARS-CoV-2感染の治療及び予防を目的として創製された完全ヒトIgG1モノクローナル抗体である。本剤は、SARS-CoV-2のスパイク糖蛋白(以下、S蛋白)に対する中和抗体2種類を同時に投与するカクテル抗体製剤である。

本申請における臨床データパッケージは、海外で実施された外来COVID-19患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験であるCOV-2067試験、及び国内で実施した成人志願者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検であるJV43180試験で構成した。

COV-2067試験は、アダプティブデザインのシームレス第I/II/III相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験であり、SARS-CoV-2による感染症の患者を対象に本剤の有効性及び安全性を確認した。検証を目的とした第III相における主要な結果を以下に要約する。なお、以下の本剤群の用量は、カシリビマブとイムデビマブの総量で表記することとし、本剤2400 mg群はカシリビマブ 1200 mg及びイムデビマブ 1200 mgを投与し、本剤1200 mg群はカシリビマブ 600 mg及びイムデビマブ 600 mgを投与した。

- ・第III相のうちコホート1ではSARS-CoV-2検査陽性の外来患者のうち,一つ以上の重症化リスク因子(年齢50歳以上,BMI 30 kg/m2以上,心血管系疾患(高血圧含む),慢性肺疾患(喘息含む),糖尿病(1型,2型),慢性腎臓病(透析含む),慢性肝疾患,免疫抑制状態(医師評価に基づく))を有し、かつCOVID-19の症状を有する18歳以上の患者4,567例を対象とした。
- ・本剤は主要評価項目であるmFAS集団(ランダム化時の鼻咽頭スワブ検体でのRT-qPCR検査陽性かつベースライン時に少なくとも1つの重症化リスク因子を有する患者と定義)におけるCOVID-19による入院又は理由を問わない死亡の割合を有意に低下させ、本剤の有効性が検証された。すなわち、本剤2400 mg群では、プラセボ群と比較して入院又は死亡のリスクを71.3%(95%CI: 51.7,82.9)、本剤1200 mg群では70.4%(95%CI: 31.6,87.1)減少させた(それぞれp<0.0001、p=0.0024)。
 - ・本剤は副次的評価項目である COVID-19症状消失までの期間をプラセボ群に対して4日間 (中央値) 短縮した。

JV43180試験は、成人志願者を対象とした国内第I相試験であり、PK及び安全性、忍容性の確認を主目的とした。本試験の結果、PKプロファイルは海外試験で得られたデータと同様であり、安全性に関しても海外試験と同様に忍容性は良好であった。

本剤の薬物動態は民族的要因による影響は受けにくいこと、本剤の標的分子がウイルスのS蛋白であること、及び2021年5月時点で海外と本邦で流行するSARS-CoV-2流行株の変異に大きな差異は認められないことから、日本人COVID-19患者においても外国人COVID-19患者で認められた有効性と同様の有効性が期待できると考えられた。

以上より、海外で実施されたCOV-2067試験で検証された有効性が日本人でも同様に得られると考えられ、国内における効能・効果を「SARS-CoV-2による感染症」と設定した。

なお、COV-2067試験が外来患者を対象としている一方、国内の添付文書では外来患者に限定しない。その理由は以下のとおりである。

米国のNIHガイドラインでは、重症度分類で最も軽症であるMild Illnessでは、ほとんどの患者は外来又は自宅での電話や遠隔医療で管理可能とされている。本邦では、新型コロナウイル

ス発生初期は指定感染症として定められ、患者は原則入院の勧告・措置の対象であった。その後2020年10月24日に、高リスク患者、症状が重度又は中等度の患者、医師が要入院と判断する者等以外は、宿泊療養又は自宅療養を可能とする省令が公布・施行された。受け入れ可能な入院病床数は地域や感染状況に依存すること、及び入院の要否を医師が判断することから、本邦での入院患者には軽症から重症まで様々な重症度の患者がいることが想定される。つまり、本剤により治療が必要な対象患者は入院患者にも含まれるため、添付文書における対象を外来患者に限定しなかった。

1.8.1.1.3 効能・効果に関連する注意とその設定根拠

1.8.1.1.3.1 効能・効果に関連する注意

- 1) 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を 有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。
- 2) 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。
- 3) 本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。

1.8.1.1.3.2 効能・効果に関連する注意の設定根拠

1.8.1.1.2 効能・効果の設定根拠に記載したように、本剤の有効性が検証されたCOV-2067試験第III相コホート1の対象は、8項目のリスク因子のいずれか一つを有するCOVID-19患者であった。また、選択基準として「酸素飽和度が93%以上(空気呼吸下)であること」という項目が設定されており、本剤投与時には一定の酸素飽和度を保持している患者への投与が原則であると考え、「臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。」を設定した。

海外において、入院COVID-19患者を対象に本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価するランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験(COV-2066試験)が実施された。本試験は、アダプティブデザインのシームレス第I/II/III相試験であり、コホート1は鼻カニューレ、フェイスマスク又はその他装置による低流量酸素療法により、酸素飽和度93%超である患者、コホート2は高流量酸素を必要とし、人工呼吸器を装着していない患者、コホート3は人工呼吸器を装着している患者を対象とした。なお、本試験は本申請の臨床データパッケージに含まれていない。

第II相被験者登録中の2020年10月29日,独立データモニタリング委員会(IDMC)は,本剤投与によるベネフィット・リスクバランスが良好ではないこと及び潜在的安全性シグナルに基づき,コホート2(高流量酸素療法患者)及びコホート3(人工呼吸器装着患者)における新規の被験者登録を中断するよう勧告し,当該コホートにおける本剤の評価は中断され,その後に早期中止となった。これに基づき,効能・効果に関連する注意として,「高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。」を記載した。

さらに、今後、本剤の中和活性が低下する可能性のあるSARS-CoV-2変異株が発現した場合を鑑み、今後のSARS-CoV-2変異株の流行状況と最新の知見に基づき、本剤投与の適切性を検討することが必要であると考えられ、効能・効果に関連する注意として「本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。」を設定した。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量

通常,成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には,カシリビマブ(遺伝子組換え)及びイムデビマブ(遺伝子組換え)としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注する。

1.8.1.2.2 用法・用量の設定根拠

1) 第 III 相パート (COV-2067 試験) の用法・用量設定根拠

COV-2067試験における本剤の用法・用量は、静脈内単回投与とし、本剤8000 mg 群はカシリビマブ4000 mg 及びイムデビマブ4000 mg, 本剤2400 mg 群はカシリビマブ1200 mg 及びイムデビマブ1200 mg を同時に点滴投与することとした。

第 I/II 相の結果,鼻咽頭スワブサンプル中のウイルス量を指標としたウイルス学的有効性,及び医療機関受診リスクを指標とした臨床的有効性において,本剤8000 mg 群及び本剤2400 mg 群は,同様の有効性を示した。また安全性についても,両群に大きなプロファイルの違いは認められなかった。この知見に基づき,第 III 相では試験途中にプロトコールを改訂し,本剤8000 mg 群を中止し,本剤2400 mg 群を最高用量とし,新たに本剤1200 mg 群を設定した。なお,小児に対しては,体重が曝露に影響を与えることが想定されるが,12歳以上かつ40 kg 以上の小児の体重が成人の体重と重なること及び曝露量予測の結果に基づき,成人と同様の用法・用量(本剤1200 mg 及び2400 mg)を設定した。

2) 第 III 相試験の薬物動態,薬力学,有効性,安全性及び抗薬物抗体

a. 薬物動態

COV-2067試験の第 III 相で18歳以上の成人を対象としたコホートの結果,本剤1200 mg, 2400 mg 及び8000 mg 投与28日後の平均血清中カシリビマブ濃度はそれぞれ46.2,78.0,255 μg/mL であった。また,本剤1200 mg,2400 mg 及び8000 mg 投与28日後の平均血清中イムデビマブ濃度はそれぞれ38.5,63.8,207 μg/mL であった。いずれの投与量においても投与28日後の平均血清中カシリビマブ濃度及びイムデビマブ濃度は治療目標薬物濃度としていた20 μg/mL を超えることが示されている。なお、12歳以上かつ40 kg 以上の小児への投与(本剤1200 mg 及び2400 mg)が実施されているものの、薬物動態の結果は得られていない。体重が曝露に影響を与えることが想定されるが、12歳以上かつ40 kg 以上の小児の体重は成人の体重と重なるため、成人の曝露と同様であると予想される。

b. 薬力学

本剤投与によりベースラインから7日目までのウイルス量(最小二乗平均値, $\log 10$ copies/mL)はプラセボ群と比較して,有意に減少した(1200 mg: -0.71 $\log 10$ copies/mL,2400 mg: -0.87 $\log 10$ copies/mL;<0.0001)。また,このウイルス量の減少は mFAS 集団全体及びベースラインのウイルス量や抗 SARS-CoV-2抗体の有無で分類した部分集団においてもみられた。1200 mg 群及び2400 mg 群で,用量の違いによる効果の違いはみられず,一貫した効果が認められた。

c. 有効性

本剤1200 mg 群, 2400 mg 群のいずれの群でも、主要評価項目である mFAS 集団における COVID-19による入院又は理由を問わない死亡の割合を有意に低下させ、本剤の有効性が検証 された。また、本剤1200 mg 群, 2400 mg 群とも COVID-19症状消失までの期間の中央値がそれ ぞれのプラセボ群より4日間短かった。

d. 安全性

試験治療下で発現した有害事象の発現割合は、プラセボ群10.3% (189/1843例),本剤1200

mg 群7.1%(59/827例),本剤2400 mg 群7.7%(142/1849例),本剤8000 mg 群8.4%(85/1012例)と,いずれの本剤群と比較してもプラセボ群で高かった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群4.0%(74/1843例)、本剤1200 mg 群1.1%(9/827例)、本剤2400 mg 群1.3%(24/1849例)、本剤8000 mg 群1.7%(17/1012例)と、いずれの本剤群と比較してもプラセボ群で高かった。重篤な有害事象のほとんどは、COVID-19又はその合併症と関連する事象であった。

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で5例、1200mg 群で1例、2400mg 群で1例に認められた。死亡はいずれも COVID-19の進行が原因で、担当医師により治験薬投与との関連はないと判断された。

AESIの発現割合は、プラセボ群2.8%(51/1843例)、本剤1200 mg 群2.1%(17/827例)、本剤2400 mg 群1.6%(29/1849例)、本剤8000 mg 群1.4%(14/1012例)と、いずれの群でも低く、本剤の各用量群間で不均衡は認められなかった。

全般的に本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

以上より、COV-2067試験の第 III 相において、本剤1200 mg 群,2400 mg 群は良好な有効性・安全性プロファイルを示し、両群に差は認められなかった。したがって、臨床用法・用量として本剤1200 mg(カシリビマブ600 mg 及びイムデビマブ600 mg)、静脈内単回投与が選択された。本剤の薬物動態は国内外で類似していると考えられ、有効性データを外挿可能と考えられることから、本邦においても本用法・用量は適切であると考えられた。また、青少年への投与に関しては、薬物動態の結果はないものの、特に安全性上の大きな懸念も報告されておらず、本剤の標的分子がウイルスの S 蛋白と外来性の物質であること、また青少年で特有の安全性懸念が想定しにくいことから、40 kg 以上の小児においては、成人と同様の用法・用量が適応可能と考えられる。なお、米国においては、COV-2067試験の中間解析結果に基づき、2020年11月21日 Emergency Use Authorization(緊急使用許可)が取得されているが、その際、18歳以上の第 I/II 相パートの結果に基づき12歳以上が対象となっている。

これらのことから、本邦においても同様の対象に適応できるものと考えた。なお、本剤はカシリビマブ及びイムデビマブを同時に点滴投与することから、用法・用量には「併用により単回点滴静注する」と記載した。

1.8.1.2.3 用法・用量に関連する注意

SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

1.8.1.2.4 用法・用量に関連する注意の設定根拠

本剤の有効性が検証された COV-2067試験第 III 相コホート1の選択基準では,「ランダム化前72時間以内に SARS-CoV-2抗原,又は分子診断検査陽性(鼻咽頭,鼻腔,口腔咽頭,だ液などの適切な検体を用い,検証された SARS-CoV-2抗原検査,RT-PCR 又は分子診断法で実施する)」と設定した。また,除外基準として「ランダム化の72時間より前に採取した検体で,SARS-CoV-2抗原検査又は分子診断検査が陽性」と設定し,感染判明後72時間以上経過した患者を除外した。また,コホート1はランダム化時点で18歳以上の COVID-19の症状がある患者を対象とし,8項目のリスク因子のいずれか一つを有することとした。

感染判明後72時間以上経過した患者での有効性が検証されていないこと,及び実臨床下では正確な発症日時を特定することが困難である状況があることを踏まえ,用法・用量に関連する注意として,「SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。」を設定した。

さらに、COV-2067試験の選択基準が「ランダム化前の7日以内に、医師が COVID-19と一致

する症状と認める症状があった患者」という項目が設定されており、症状発現から8日後以降 に投与した患者での有効性が検証されていないことを踏まえ、「臨床試験において、症状発現 から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。」 を設定した。

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

設定根拠 使用上の注意(案) 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2.1 本剤の成分に対して重篤な過敏 症の既往歴のある患者には本剤の投 与を避ける必要があることから設定 した。 8. 重要な基本的注意 8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれる 8.1 蛋白製剤であることから想定さ ことがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショッ れる重篤な副作用の発現を防止する ク、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療(アドレ ために、本剤投与に関する処置等を ナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等)や 設定した。 緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、 投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1 参 照] 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 9.5 臨床試験での十分な使用経験が 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の ないことから設定した。また、IgG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 胎盤通過性に関する一般的な知見を ること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒ 記載した。 トIgGは胎盤を通過することが知られている。 9.6 授乳婦 9.6 本剤の乳汁移行等に関する情報 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の はなく、薬生発第0608号第1号に基づ 継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行 き設定した。 性については不明であるが、一般にヒト IgG は乳汁中へ 移行することが知られている。 9.7 小児等 9.7 本剤の小児等に関する情報はな 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 いことから薬発第607号(平成9年4月 9.8 高齢者 25日付)、厚生省医薬安全局安全対策 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に 課事務連絡(平成31年1月17日付)に 生理機能が低下している。 基づき設定した。 9.8 本剤の臨床試験における高齢者 の使用経験は限られているため設定 した。 11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に 行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適 切な処置を行うこと。 11.1重大な副作用 11.1.1過敏症(頻度不明)

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症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本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処

11.1.1-2 本剤を用いた臨床試験 (COV-2067試験)において重篤な症 例が報告されている、もしくは発現 した場合重篤な転帰をたどる事象に

使用上の注意(案)

置を行うこと。「8.1参照]

11.1.2 infusion reaction (0.2%)

infusion reaction (発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等)があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること

設定根拠

ついて、十分な観察及び適切な処置 等を促すため設定した。

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 希釈前に約20分間室温に放置しておくこと。
- 14.1.2 希釈前に微粒子又は変色がないか目視検査を行うこと。異物、変色、その他異常を認めた場合は、使用しないこと。
- 14.1.3 表14-1を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩液の点滴バッグに全量を投入すること。
- 14.1.4 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。
- 14.1.5 11.1mL バイアルには、2回投与分(1回5mL)の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温(25℃まで)で最大16時間、又は2~8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 0.2μ m のインラインフィルターを通して投与すること。
- 14.2.2 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
- 14.2.3 希釈した液の投与速度は、表14-1における最大投与速度を超えないようにすること。
- 表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mg を調製する場合

バイアル	必要な	日局生理	最大投与	最小投与
からの吸	バイアル数	食塩液量	速度	時間
引量				
		50mL	180mL/時	20分
	11.1mLバ			
	イアルを各	100mL	330mL/時	20分
	1本			
各5mL	又は			
	2.5mL バイ			
	アルを各2			
	本	150mL	480mL/時	20分
	からの吸 引量	からの吸 引量 11.1mL バ イアルを各 1本 又は 2.5mL バイ アルを各2	からの吸 引量 50mL 11.1mL バ イアルを各 1本 2.5mL バイ アルを各2	からの吸 バイアル数 食塩液量 速度 引量 50mL 180mL/時 11.1mL バ イアルを各 1本 又は 2.5mL バイ アルを各2

- 14.1.1本剤の用法及び用量、組成・性 状等に基づき設定した。
- 14.1.2 異常が認められた場合には使用しないよう注意喚起するため設定した。
- 14.1.3-4本剤の用法及び用量、組成・ 性状等に基づき設定した。
- 14.1.5 本剤の保存環境について、より詳細な情報を提供するために設定した。
- 14.2 本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。

自	戸用上の注意 (領	設定根拠		
デビマブ	250mL	520mL/時	30分	
L L L L L L L L L L	F吸器管理を要 [*] oV-2感染症の徴 難、不整脈、倦	15.1 本剤の臨床試験において報告されていたため設定した。		

最新の添付文書を参照すること

2021年7月作成 (第1版)

注意-特例承認医薬品

抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体

貯 法:2~8℃保存 カシリビマブ(遺伝子組換え)注/イムデビマブ(遺伝子組換え)注

有効期間:24 箇月 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

 点講静社セット300
 点講静社セット1332

 承認番号

日本標準商品分類番号

87625

由来製品、処方箋医薬品^{注)} 販売開始 販売開始 リーブ™点滴静注セット 300

ロナプリーブ[™]点滴静注セット 300 ロナプリーブ[™]点滴静注セット 1332

RONAPREVE® for Intravenous Infusion Set

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において臨床試験成績は速報値のみが評価されていることから、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者にその旨を説明し、文書による同意を得てから投与すること。



注)注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成 • 性状

3.1 組成

販売名	ロナプリーブ点滴静注セット 300			
有効	1 バイアル (2.5mL)	中	1 バイアル (2.5mL)	中
成分	カシリビマブ(遺伝	子組換	イムデビマブ(遺伝	子組換
	え) ^{注1)} 300mg ^{注2)}		え) ^{注1)} 300mg ^{注2)}	
添加剤	1 バイアル (2.5mL)	中	1 バイアル (2.5mL)	中
	L-ヒスチジン	1.9mg	L-ヒスチジン	1.9mg
	L-ヒスチジン塩酸塩	水和物	L-ヒスチジン塩酸塩	水和物
		2.7mg		2.7mg
	精製白糖	200mg	精製白糖	200mg
	ポリソルベート80	2.5mg	ポリソルベート80	2.5mg

販売名	ロナプリーブ点滴静注セット 1332			
有効	1バイアル (11.1mL) 中	1 バイアル(11.1mL)中		
成分	カシリビマブ(遺伝子組換	イムデビマブ(遺伝子組換		
	え) ^{注1)} 1332mg ^{注2)}	え) ^{注1)} 1332mg ^{注2)}		
添加剤	1バイアル (11.1mL) 中	1 バイアル(11.1mL)中		
	L-ヒスチジン 8.3mg	L-ヒスチジン 8.3mg		
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	L-ヒスチジン塩酸塩水和物		
	12.1mg	12.1mg		
	精製白糖 888mg	精製白糖 888mg		
	ポリソルベート80 11.1mg	ポリソルベート80 11.1mg		

注 1) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。 注 2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロナプリーブ点滴静注セット 300		
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ	
剤形	注射剤 (バイアル)	注射剤 (バイアル)	
性状	無色~帯褐黄色の液	無色~帯褐黄色の液	
рН	5.7~6.3	5.7~6.3	
浸透圧比	1.0~1.5 (生理食塩液	1.0~1.5 (生理食塩液	
	に対する比)	に対する比)	

販売名	ロナプリーブ点滴静注セット 1332		
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ	
剤形	注射剤 (バイアル)	注射剤 (バイアル)	
性状	無色~帯褐黄色の液	無色~帯褐黄色の液	
рН	5.7~6.3	5.7~6.3	
浸透圧比	1.0~1.5 (生理食塩液	1.0~1.5 (生理食塩液	
	に対する比)	に対する比)	

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。 [17.1.1参照]
- 5.2 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症 状が悪化したとの報告がある。 [15.1 参照]
- 5.3 本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。「18.2 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ(遺伝子組換え)及びイムデビマブ(遺伝子組換え)としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。 [17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療(アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等)や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知ら

れている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機 能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症 (頻度不明)

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症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本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 infusion reaction (0.2%)

infusion reaction (発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等)があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 希釈前に約20分間室温に放置しておくこと。
- 14.1.2 希釈前に微粒子又は変色がないか目視検査を行うこと。 異物、変色、その他異常を認めた場合は、使用しないこと。
- 14.1.3 表14-1を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩液の点滴バッグに全量を投入すること。
- **14.1.4** 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。 振り混ぜないこと。
- **14.1.5** 11.1mL バイアルには、2 回投与分(1 回 5mL)の溶液が含まれる。1 回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温(25℃まで)で最大 16 時間、又は 2~8℃で最大 48 時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- **14.2.1** $0.2 \mu m$ のインラインフィルターを通して投与すること。 **14.2.2** 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
- **14.2.3** 希釈した液の投与速度は、表 14-1 における最大投与速度を超えないようにすること。

表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mgを調製する場合

	バイアル からの吸 引量	必要な バイアル数	日局生理 食塩液量	最大投与 速度	最小投与 時間
力	71=				
シリ	Ø F I	11.1mL バイア ルを各1本	50mL	180mL/時	20分
ビマブ	各 5mL	又は 2.5mLバイアル を各2本	100mL	330mL/時	20 分

イ ム デ ビ	150mL	480mL/時	20 分
マブ	250mL	520mL/時	30 分

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、本剤投 与後に SARS-CoV-2 による感染症の徴候や症状の悪化(発熱、 低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等)が報 告されている。[5.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人成人被験者 (SARS-CoV-2による感染症ではない被験者)

日本人成人被験者(SARS-CoV-2による感染症ではない被験者)を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ1200~4000mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。

表16-1 日本人成人被験者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量	C _{max} 注2)	C ₂₈ 注3)	AUC ₀₋₂₈	$t_{1/2}$
	(mg)	(mg/L)	(mg/L)	(mg ·	(day)
				day/L)	
カシ	1200	338	86. 9	4170	22.0
リビ		± 44.3	± 9.44	± 524	± 2.55
マブ	4000	1130	320	14200	24. 3
		\pm 147	± 81.8	± 2390	± 5.42
イム	1200	361	74. 9	3870	19.5
デビ		\pm 25.8	\pm 8.46	± 449	± 1.41
マブ	4000	1140	266	13200	19.3
		\pm 142	± 68.2	± 2310	± 2.99

各6例、平均值±標準偏差

- 注1) カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれ ぞれ600mgである。
- 注2) 点滴静注直後の血清中濃度
- 注3) 投与28日後の血清中濃度

(2) 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ $600\sim4000$ mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった $^{1)}$ (外国人データ)。

表16-2 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者における単回点滴静 注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

用量	$C_{max}^{(\stackrel{.}{\cancel{12}}\cancel{2}\cancel{2}\cancel{2})}$	C ₂₈ 注3)
(mg)	(mg/L)	(mg/L)

カシリ	600	192 ± 80.9	46.2 ± 22.3
ビマブ		[183]	[144]
	1200	331 ± 109	78.0 ± 28.6
		[807]	[926]
	4000	1077 ± 323	255 ± 88.2
		[631]	[791]
イムデ ビマブ	600	198 ± 84.8	38.5 ± 19.7
ビマブ		[196]	[144]
	1200	331 ± 114	63.8 ± 23.9
		[846]	[926]
	4000	1073 ± 309	207 ± 74.0
		[647]	[774]

平均值 ± 標準偏差 [例数]

- 注1) カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれ ぞれ600mgである。
- 注2) 点滴静注直後の血清中濃度
- 注3) 投与28日後の血清中濃度

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第 I / Ⅲ 相試験 (COV-2067試験)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、本剤単回 点滴静注時の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的 として、第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群 間比較試験を実施した。第Ⅲ相パートでは、重症化リスク因子 を有し酸素飽和度 93% (室内気) 以上の SARS-CoV-2 による感染 症患者を対象に、主要評価項目である無作為化後 29 日目まで の SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わ ない死亡 (イベント) が認められた被験者の割合を評価した。 イベント発現例数は、カシリビマブ 600mg 及びイムデビマブ 600mg 併用投与群では 7/736 例(1.0%)、プラセボ群では 24/748 例(3.2%)であり、リスク減少率は70.4%(95%信頼区間:31.6%、 87.1%) (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p=0.0024) であった

表 17-1 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性

表 17-1 SAKS-COV-2 による感染症に対する有効性			
	カシリビマブ 600mg 及びイ ムデビマブ 600mg 併用投与 群	プラセボ群	
mFAS ^{注 1)} 集団例数	736 例	748 例	
無作為化後29日目 までのSARS-CoV-2 による感染症に関連 のある入院又は理由 を問わない死亡のリ スク減少率	70.4% (95%信頼区間:31.6%、 (p=0.0024)	87. 1%)	
イベント	7 例	24 例	
発現例数	(1.0%)	(3.2%)	

注1) mFAS:ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いたRT-qPCR 検査結果が SARS-CoV-2 検査陽性であった患者集団

なお、本試験の主な選択・除外基準は表 17-2 の通りであった。

	表 17-2 主な選択・除外基準
選択	1. SARS-CoV-2 陽性(無作為化前 72 時間以内に採取
基準	された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用い
	た抗原検査又は RT-PCR 検査等により確認)
	2. SARS-CoV-2 による感染症に合致する症状を有す
	ると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症
	が無作為化前7日以内
	3. 酸素飽和度が 93%以上(室内気)
	4. 次の SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因
	子を少なくとも一つ有する
	・50 歳以上
	・肥満 (BMI 30kg/m ² 以上)
	・心血管疾患(高血圧を含む)
	・慢性肺疾患(喘息を含む)
	・1型又は2型糖尿病
	・慢性腎障害(透析患者を含む)
	慢性肝疾患
	・免疫抑制状態(治験責任医師等の判断による。例:
	悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コント
	ロール不良の HIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミ
70 61	ア、免疫抑制剤の長期投与)
除外	1. 無作為化の前に SARS-CoV-2 による感染症により入院
基準	した患者又は無作為化時点で入院中(理由を問わず) の患者
	の思有 2. 血清学的検査により SARS-CoV-2 抗体陽性であること
	2. 血債子的便量により SARS-COV-2 机体
	- か刊列している記者 - 3. 無作為化前の72時間より前に採取された検体を用い
	た抗原検査又はRT-PCR 検査等により SARS-CoV-2 陽性
	である患者
	4. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン(承認の
	有無を問わない)を無作為化前若しくは無作為化時に
	接種した、又は治験薬投与後 90 日以内 (米国 CDC の推

本試験(第Ⅲ相パート)では、重篤な有害事象、投与後3日目ま でに発現したグレード 2 以上の infusion reaction、投与後 28 日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与後28日 目までに発現した有害事象で医療機関受診に至った有害事象の みが収集された。有害事象の発現状況は表 17-3 の通りであった 3)。[5.1、7.参照]

奨期間があれば従う) に接種予定の患者

なお、グレード分類は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 等が用いられた。

表 17-3 有害事象の発現状況

X 1. 0 11 11 33 (19) 11 3 1 (19)			
	カシリビマブ 600mg 及びイムデビマブ 600mg 併用投与群	プラセボ群	
安全性 解析集 団例数	827 例	1843 例	
重篤な 有害事 象	1. 1% (9/827 例)	4.0% (74/1843 例)	
infusio n reactio n	0. 2% (2/827 例)	0	
過敏症 反応	0	0.1%未満(1/1843 例)	

医療 療 療 受 至 有 象 (SARS- COV-2 に 決 決 関 な に と 、 と 、 と 、 と 、 と 、 と 、 と 、 と 、 と 、 と	0	0.3% (5/1843 <i>(</i> 列)
2) 医療機関 受診った 有害事象 (SARS- CoV-2 に よる 感染症に 関連 ^{注2)}	1.8% (15/827 例)	2. 6% (47/1843 例)

注2)治験責任医師等により、SARS-CoV-2による感染症に関連する 事象であるか否かが判断された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カシリビマブ及びイムデビマブは、SARS-CoV-2 ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている 4)。また、カシリビマブ及びイムデビマブは SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に対して異なる部位を認識する 5),6)。

18.2 変異株に対する効果

 $In\ vitro$ における検討において、懸念すべき変異株 (VOC) 及び注目すべき変異株 (VOI) のうち、alpha 株 (B. 1. 1.7 系統)、beta 株 (B. 1. 351 系統)、gamma 株 (P. 1 系統)、delta 株 (B. 1. 617. 2 系統)、epsilon 株 (B. 1. 427 及び B. 1. 429 系統)、B. 1. 526.1 系統、zeta 株 (P. 2 系統)、eta 株 (B. 1. 525 系統)、theta 株 (P. 3 系統)、iota 株 (B. 1. 526 系統)、R. 1 系統 $ext{kappa}$ 株 (B. 1. 617. 1 系統) 及び B. 1. 617. 3 系統のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された $ext{7}^{1}$, $ext{8}^{1}$ 0 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:カシリビマブ(遺伝子組換え)

(Casirivimab (Genetical Recombination)) (JAN)

分子式: $C_{6454}H_{9976}N_{1704}O_{2024}S_{44}$

分子量:約148,000

構造式:アミノ酸残基214個のL鎖2本とアミノ酸残基450個の

H鎖2本からなる糖タンパク質

一般的名称:イムデビマブ(遺伝子組換え)

(Imdevimab (Genetical Recombination)) (JAN)

分子式: C₆₃₉₆H₉₈₈₂N₁₆₉₄O₂₀₁₈S₄₂

分子量:約147,000

構造式:アミノ酸残基216個のL鎖2本とアミノ酸残基450個の

H鎖2本からなる糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ロナプリーブ点滴静注セット300〉

カシリビマブ製剤2.5mL×1バイアル及び イムデビマブ製剤2.5mL×1バイアル

〈ロナプリーブ点滴静注セット1332〉

カシリビマブ製剤11.1mL×1バイアル及び イムデビマブ製剤11.1mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) JV43180試験及びCOV-2067試験薬物動態結果 (2021年7月承認、CTD2.7.2.2)
- 2) COV-2067試験有効性結果(2021年7月承認、CTD2.5.4.2)
- 3) COV-2067試験安全性結果(2021年7月承認、CTD2.5.5.2)
- 4) ウイルス中和試験 (2021年7月承認、CTD2.6.2.2.4)
- 5) 低温電子顕微鏡を用いた SARS-CoV-2 RBDへの結合特性 (2021年7月承認、CTD2.6.2.2.2)
- 6) REGN10933及びREGN10987のSARS-CoV-2 RBDに対する競合的 結合特性 (2021年7月承認、CTD2.6.2.2.3)
- 7) Antiviral Resistance (Section 15) (2021年6月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV™(casirivimab and imdevimab))
- 8) REGN10933及びREGN10987のスパイクタンパク質に対する中 和試験 (2021年7月承認、CTD4.2.1.1-5)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話: 0120-189706 Fax: 0120-189705

https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町2-1-1

(Roche) ロシュ グループ

® 登録商標

目次

1.9.1 JAN	1.9	一般的名	称に係る文書	. 2
100 DD		191	7137	_
		1.9.1	nn.	. 2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和3年6月23日付薬生薬審発0623第4号により以下のように通知された。

JAN: (日本名) カシリビマブ(遺伝子組換え)

(英名) Casirivimab (Genetical Recombination)

(日本名) イムデビマブ (遺伝子組換え)

(英名) Imdevimab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021, Recommended INN: List 85の242頁, 250頁にそれぞれ以下のように記載された。

(242頁) r-INN: casirivimab (250頁) r-INN: imdevimab

 薬生薬審発 0623 第 4 号

 令和3年6月23日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 (公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて(平成 18 年 3 月 31 日薬 食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知)」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称(以下「JAN」という。)について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

(参照)

「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx (別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応する こととしています。) (別表2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称 (平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 303-2-B4

JAN (日本名):カシリビマブ(遺伝子組換え)

JAN (英名): Casirivimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIT NYLNWYQQKP GKAPKLLIYA

ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTFTISGLQP EDIATYYCQQ YDNLPLTFGG

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

Η鎖

QVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMSWIRQA PGKGLEWVSY
ITYSGSTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR

GTTMVPFDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT

YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN

STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ

VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV

LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H 鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N300: 糖鎖結合; H 鎖 K450: 部分的プロセシング L 鎖 C214-H 鎖 C223, H 鎖 C229-H 鎖 C229, H 鎖 C232-H 鎖 C232: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

$$\mathsf{Gal}_{0\text{-}2} \left\{ \begin{array}{c} \mathsf{GlcNAc}\text{-}\mathsf{Man} & \mathsf{Fuc} \\ \mathsf{Man}\text{-}\mathsf{GlcNAc}\text{-}\mathsf{GlcNAc} \\ \mathsf{GlcNAc}\text{-}\mathsf{Man} \end{array} \right.$$

 $C_{6454}H_{9976}N_{1704}O_{2024}S_{44}$ (タンパク質部分,4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₂H₃₄₀₂N₅₈₀O₆₇₄S₁₆

L鎖 $C_{1025}H_{1590}N_{272}O_{338}S_6$

カシリビマブは、遺伝子組換え抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。カシリビマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。カシリビマブは、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

Casirivimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. Casirivimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Casirivimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 303-2-B5

JAN (日本名):イムデビマブ(遺伝子組換え)

JAN (英名): Imdevimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI

YDVSKRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QSEDEADYYC NSLTSISTWV

FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV

AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT

HEGSTVEKTV APTECS

H鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SÇAASGFTFS NYAMYWVRQA PGKGLEWVAV

ISYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCASGS

DYGDYLLVYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLOSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTOT

YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP

KDTLMISRTP EVTÇVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN

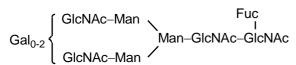
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ

VYTLPPSRDE LTKNQVSLTÇ LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV

LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

L 鎖 Q1, H 鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N300: 糖鎖結合; H 鎖 K450: 部分的プロセシング L 鎖 C215 – H 鎖 C223, H 鎖 C229 – H 鎖 C229, H 鎖 C232 – H 鎖 C232: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



 $C_{6396}H_{9882}N_{1694}O_{2018}S_{42}$ (タンパク質部分,4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₁H₃₃₉₇N₅₈₁O₆₇₆S₁₅

L鎖 C₉₉₇H₁₅₄₈N₂₆₆O₃₃₃S₆

イムデビマブは、遺伝子組換え抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 に由来する. イムデビマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される. イムデビマブは、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖(γ 1 鎖)2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖(λ 鎖)2 本で構成される糖タンパク質(分子量:約 147,000)である.

Imdevimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. Imdevimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Imdevimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

Recommended INN: List 85

WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021

```
Heavy chain / Chaine lourde / Cadena pesada
QVQLVQSGAE VKRPGSSVKV SCKASGGTFS NYAISWVRQA PGQGLEWMGR 50
IIPILGIANY AQKRQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGY 100
YEARHYYYY AMDVWGQGTA VTVSASATKG PSVPFLAPSS KSTSGGTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 20C
LGTQTYICAW NHKPSNTKVD KRVEPRSCOK THTCPPCPAF ELLGGFSVFL 25C
PPPKPRDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDEE VKFNWYDGVE VENNAKTRER 300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYECK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ 350
PREPGVYTTUP PSREEMRKNO VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQENNIKK 400
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGWV FSCSVMHEAL HNHYTOKSLS 450
LSPCK 455
Light chain / Chaine légère / Cadena ligera
DIQMTOSPSS LSASVGDRVT ITCRASGSIS SYLSWYQQKP GKAPKLLIVA 50
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTITSLQP EDFATYYCQQ SYSTPRTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFFP SDEQLKSGTA SVVCLINNEY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSC ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 20C
LSSPVTKSFN RGC 214

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 152-208 269-329 375-433
22'-96' 152'-208' 269'-329' 375'-433''
Intra-L (C23-C104) 22-96 152-208 269'-329' 375'-433''
Intra-H (L15-C1 126) 228-214'' 237'-237''
N-terminal glutamine cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
HVH Q1:
1,1''
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
HCH2 N84.4:
305, 305''
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans (GOF predominant) / glicanos de tipo CHO biantenarios complexes fucosylés (GOF predominant) / glicanos de tipo CHO biantenarios complexes fucosylés (GOF predominant) / glicanos de tipo CHO biantenarios complexes fucosylés (GOF predominant) / glicanos de tipo CHO biantenarios complexes fucosylés (GOF predominant) / glicanos de tipo CHO biantenarios complexes fucosylés (GOF predominant) / glicanos de tipo CHO
```

casirivimabum # casirivimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[Homo sapiens severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) protein, receptor binding domain (RBD)], Homo sapiens monoclonal antibody; gamma1 heavy chain Homo sapiens (1-450) [VH (Homo sapiens IGHV3-11*01 (96.9%) -(IGHD) -ÌGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.8.13] (26-33.51-58.97-109) (1-120) -Homo sapiens IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218),hinge 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214)-disulfide with kappa light chain Homo sapiens (1'-214') [V-KAPPA (Homo sapiens IGKV1-33*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [6.3.9] (27-32.50-52.89-97) (1'-107') -Homo sapiens IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

casirivimab

immunoglobuline G1-kappa anti-[Homo sapiens protéine spike (S) du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), domaine de liaison au récepteur (RBD)], anticorps monoclonal Homo sapiens;

Recommended INN: List 85

chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (96.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.8.13] (26-33.51-58.97-109) (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (96.8%) - IGKJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [6.3.9] (27-32.50-52.89-97) (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

casirivimab

inmunoglobulina G1-kappa anti-[Homo sapiens proteína espícula (S) del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV-2), dominio de unión al receptor (RBD)], anticuerpo monoclonal Homo sapiens; cadena pesada gamma1 Homo sapiens (1-450) [VH (Homo sapiens IGHV3-11*01 (96.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.8.13] (26-33.51-58.97-109) (1-120) -*Homo* sapiens IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), bisagra 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')disulfuro con la cadena ligera kappa Homo sapiens (1'-214') [V-KAPPA (Homo sapiens IGKV1-33*01 (96.8%) -IGKJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [6.3.9] (27-32.50-52.89-97) (1'-107') -Homo sapiens IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hámster chino (CHO), forma glicosilada alfa

```
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMSWIRQA PGKGLEWVSY 50
ITYSGSTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQWNSLRAED TAVYYCARDR 100
GTTMVPFDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKRNW YVDGVEVINA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLINGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIT NYLNWYQQKP GKAPKLLIYA 50
ASNLETGYPS RFSGSGSGTD FTFTISGLQP EDIATYYCQQ YDNLPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQMKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 23-88* 134-194*
22"-96* 147"-203* 264-324* 370-428*
Intra-H (C23-C104) 23-88* 134-194*
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229* 232-232*
N-terminal glutamine cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de lype CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.
C-terminal | Nsine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal
```

```
Sequence / Séquence / Secuencia
IL1RAP-GSG<sub>3</sub>-Fc
SERCODWGLD TMROIOVFED EPARIKCPLF EHFLKFNYST AHSAGLTLIW
YWTRQDRDLE EPINFRLPEN RISKEKDVLW FRPTLLNDTG NYTCMLRNTT
YCSKVAFPLE VVQKDSCFNS PMKLPVHKLY IEYGIQRITC PNVDGYFPSS
                                                                                    150
VKPTITWYMG CYKIQNFNNV IPEGMNLSFL IALISNNGNY TCVVTYPENG
RTFHLTRTLT VKVVGSPKNA VPPVIHSPND HVVYEKEPGE ELLIPCTVYF 250
SFLMDSRNEV WWTIDGKKPD DITIDVTINE SISHSRTEDE TRTQILSIKK 300
VTSEDLKRSY VCHARSAKGE VAKAAKVKQK VPAPRYTVGS GGDKTHTCP 350
PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW 400
YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA 450
LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPCRDE LTKNQVSLMC LVKGFYPSDI 500
AVEWESNGOP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SALTVDKSRW QQGNVFSCSV 550
MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 570
IL1R1-GSG3-Fc
DKCKEREEKI ILVSSANEID VRPCPLNPNE HKGTITWYKD DSKTPVSTEQ
ASRIHOHKEK LWFVPAKVED SGHYYCVVRN SSYCLRIKIS AKFVENEPNL
CYNAQAIFKQ KLPVAGDGGL VCPYMEFFKN ENNELPKLQW YKDCKPLLLD 150
NIHFSGVKDR LIVMNVAEKH RGNYTCHASY TYLGKQYPIT RVIEFITLEE 200
NKPTRPVIVS PANETMEVDL GSQIQLICNV TGQLSDIAYW KWNGSVIDED 250
DPVLGEDYYS VENPANKRRS TLITVLNISE IESRFYKHPF TCFAKNTHGI 300
DAAYIQLIYP VTNGSGGGDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM
ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV 400
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQV<u>C</u>TLP
PSRDELTKNQ VSLSCAVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 500
SFKLVSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
\begin{split} & \text{Mutations / Mutations / Mutaciones} \\ & \text{S}^{477} >& \underline{\textbf{C}}, \text{T}^{489} >& \underline{\textbf{W}}, \text{K}^{532} >& \underline{\textbf{A}} \\ & \text{Y}^{447} >& \underline{\textbf{C}}, \text{T}^{464} >& \underline{\textbf{S}}, \text{L}^{466} >& \underline{\textbf{A}}, \text{F}^{503} >& \underline{\textbf{K}}, \text{Y}^{505} >& \underline{\textbf{V}} \end{split}
Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Inter-chain: 349-324 352-327 477-447
Intra-chain IL1RAP-GSG3-Fc: 4-102 27-94 117-161 140-192 246-312 384-444 490-548
Intra-chain IL1R1-GSG3-Fc: 3'-84' 24'-76' 101'-144' 122'-176' 228'-292' 359'-419' 465'-523'
Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
N37, N87, N91, N98, N176, N189, N279, N420;
N80', N173', N213', N229', N243', N277', N313', N395'
```

imdevimabum

imdevimab

immunoglobulin G1-lambda, anti-[Homo sapiens severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) protein, receptor binding domain (RBD)], Homo sapiens monoclonal antibody;

Other modifications: K570, K545' clipped

gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*01 (96.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.8.13] (26-33.51-58.97-109) (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218),hinge 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-215')-disulfide with lambda light chain *Homo sapiens* (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-14*01 (93.9%) - IGLJ3*02 (100%)) CDR-IMGT [9.3.10] (26-34.52-54.91-100) (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (111'-216')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

imdévimab

immunoglobuline G1-lambda anti-[Homo sapiens protéine spike (S) du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), domaine de liaison au récepteur (RBD)], anticorps monoclonal Homo sapiens;

Recommended INN: List 85

chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*01 (96.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.8.13] (26-33.51-58.97-109) (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17,1 (CH1 K120 (217) (121-218), charnière 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda *Homo sapiens* (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-14*01 (93.9%) -IGLJ3*02 (100%)) CDR-IMGT [9.3.10] (26-34.52-54.91-100) (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (111'-216')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

imdevimab

inmunoglobulina G1-lambda anti-[Homo sapiens proteína espícula (S) del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV-2), dominio de unión al receptor (RBD)], anticuerpo monoclonal Homo sapiens:

cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-450) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*01 (96.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.8.13] (26-33.51-58.97-109) (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%) G1m17.1 (CH1 K120 (217) (121-218), bisagra 1-15 (219-233), CH2 (234-343), CH3 D12 (359), L14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda *Homo sapiens* (1'-216') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-14*01 (93.9%) -IGLJ3*02 (100%)) CDR-IMGT [9.3.10] (26-34.52-54.91-100) (1'-110') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (111'-216')]; dimero (229-229":232-232")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hámster chino (CHO), forma glicosilada alfa

```
Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYAMYWVRQA PGKGLEWVAV 50
ISYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRNNSKNTLY LQWNSLRTED TAVYYCASGS 100
DYGDYLLVYS GGGTLGVYVS ASYKGFSVPP LAPSSKTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNKKPS NTKVDKKVEP KSCKKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVINA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYRCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENWYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
QSALTQFASV SGSFQGSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI 50
TDVSKRPSGV SNRFSGSKGS NTASLTISGL QSEDEADYYC NSLTSISTWV 100
FGGGTKLITUL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APTECS 216
Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
22"-96" 147"-203" 264-324 370-428
10tra-L (C23-C104) 22-90 138"-197"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-215' 223"-215"
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"
N-terminal glutamine cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
HVH QI:
1,1"
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CHZ N84.4:
300, 300"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.
C-terminal lysine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal
```

$\overline{}$	
н	777
п	<i>/</i> /

1.10 毒薬・	・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	カシリビマブは、遺伝子組換え抗 SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒト $IgG1$ に由来する。カシリビマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。カシリビマブは、 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量:約148,000) である。別名 カシリビマブ (遺伝子組換え)及びその製剤				
化学名・別名	イムデビマブは、遺伝子組換え抗 SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1に由来する。イムデビマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イムデビマブは、450 個のフミノ酸残基からなる H 鎖 $(\gamma 1$ 鎖) 2 本及び216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 $(\lambda$ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質(分子量:約 147,000)である。別名 イムデビマブ(遺伝子組換え)及びその製剤				
	別紙1,2の通		「心疾へ」	及0.60表	יין
効能・効果	SARS-CoV-2				
用法・用量	通常,成人及	な12歳以上 ぬえ)及びイ	かつ体重40 ムデビマフ	゛(遺伝子組	、児には,カシリビマブ 1換え)としてそれぞれ
劇薬等の 指定					
市販名及び 有効成分 ・分量	製剤:ロナブ 300 mg 及びイ	°リーブ点滴 ムデビマブ ト1332(カミ	静注セット3 (遺伝子組 ンリビマブ	500(カシリ ぬえ)300 mg (遺伝子組換	マブ(遺伝子組換え) ビマブ(遺伝子組換え) ; を各1バイアル)及び同 え)1332 mg 及びイムデ
	カニクイ [・] a:カニクイサ		之 复静脈内投与		と 与後の成績に基づき評価 设与量:300 mg/kg)
毒性	動物種 期		投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	カニク 4週 イザル (週1 計4	回, 皮下	50 a, 150 b 150 b	150 b	・特記すべき所見なし
	a:カシリビマブ又はイムデビマブの単剤,又は両薬の併用投与(総投与量: 100 mg/kg) b:カシリビマブ及びイムデビマブの併用投与(総投与量:300 mg/kg)				
	注入に剪	F用名 伴う反応 頁 痛	発現作 1件 1件	:	
副作用	浮動性めまい1件悪心1件				
	R10933+R109	87 1.2g IV 群 までに収集	827例におりした重篤な	いてデータス 副作用及びロ	パートのコホート1 カットオフ時点(2021年2 中等度以上の過敏症およ を集計した。

会社 中外製薬株式会社 製剤:輸入

別紙1 (カシリビマブ) アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIT NYLNWYQQKP GKAPKLLIYA
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTFTISGLQP EDIATYYCQQ YDNLPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

Η鎖

QVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMSWIRQA PGKGLEWVSY
ITYSGSTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR

GTTMVPFDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT

YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN

STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ

VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV

LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H 鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N300: 糖鎖結合; H 鎖 K450: 部分的プロセシング

L鎖 C214-H鎖 C223, H鎖 C229-H鎖 C229, H鎖 C232-H鎖 C232: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:

別紙 2 (イムデビマブ) アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI
YDVSKRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QSEDEADYYC NSLTSISTWV

FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV

AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT

HEGSTVEKTV APTECS

Η鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYAMYWVRQA PGKGLEWVAV

ISYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCASGS

DYGDYLLVYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT

YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN

STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ

VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV

LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

L 鎖 Q1, H 鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N300: 糖鎖結合; H 鎖 K450: 部分的プロセシング L 鎖 C215 – H 鎖 C223, H 鎖 C229 – H 鎖 C229, H 鎖 C232 – H 鎖 C232: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名:	カシリビマブ(遺伝子組換え)
	イムデビマブ(遺伝子組換え)
販売名:	ロナプリーブ点滴静注セット300/同点滴静注セット
	1332
申請者:	中外製薬株式会社
効能・効果:	SARS-CoV-2による感染症
用法・用量:	通常,成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には,
	カシリビマブ(遺伝子組換え)及びイムデビマブ(遺伝
	子組換え)としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴
	静注する。
生物由来原材料の使用の有無	☑使用→ 使用している場合は以下の欄を記入
	│
使用した生物由来原材料	□人由来細胞・組織、□人由来成分(血液、尿、その他)、
	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
	胞)
生物由来原料の使用目的	□○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
	製剤添加物、□その他(
原材料の由来となる人・動物	別紙様式2参照
のスクリーニング・管理の内	
容:	
当該生物由来原材料不活化処	別紙様式2参照
理等の内容:	
ウイルスクリアランス試験結	別紙様式2参照
果の概要:	
製造工程の概要(フローチャ	別紙様式2参照
ート):	
(不活化処理には下線を付	
し、処理条件を具体的に記載)	

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)
料の名称	
使用した生物由来原料又は材	□□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□
料の分類	人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻
	動物由来成分、⊠動物細胞組織、
	□動物由来成分、□その他()
生物由来原料又は材料の使用	□製剤有効成分、図宿主細胞、□培地添加物、
目的	□その他の製造原料又は材料 ()、□製剤添加物、
	□その他 ()
生物由来原料又は材料の由来	ー マスター・セル・バンク(MCB)及びワーキング・セル・
となる人・動物のスクリーニン	バンク(WCB)の宿主細胞である CHO 細胞
グ・管理の内容	は、MCB及びWCBについて試験を実施し問題がないこ
	とを確認している(別表1及び別表2参照)。
生物由来原料又は材料のウイ	該当なし
ルス等の不活化及び除去処理	
等の内容	
製造工程の概要(フローチャー	別添1参照
 	
(不活化及び除去処理には下	
線を付し、条件を具体的に記	
載)	
ウイルスクリアランス試験結	別添2参照
果の概要	\(\alpha\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go\)\(\alpha\go
木ツ州女	

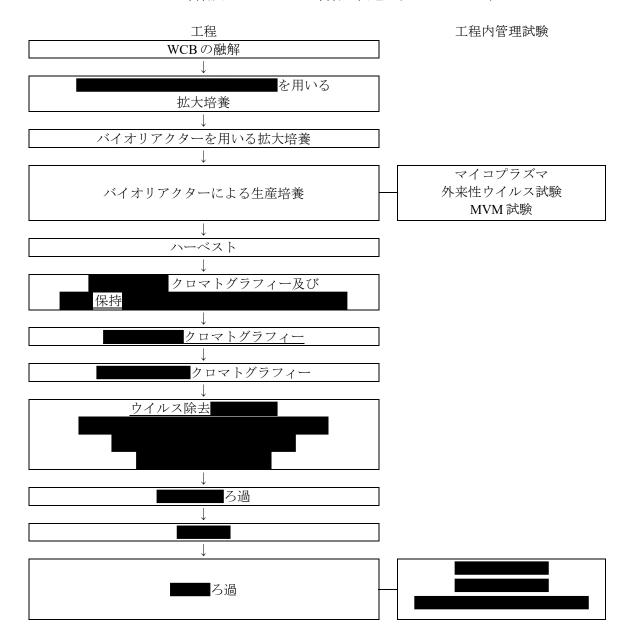
別表1 MCBの試験結果

		casirivimab	imdevimab
1	加力甘油	_MCB_	MCB
試験項目	判定基準		
細胞株の同定:	チャイニーズ・ハム	適合	適合
	スター由来細胞		旭口
無菌試験	増殖しない	適合	適合
マイコプラズマ否定試験	検出しない	適合	適合
外来性ウイルス試験(in vitro)	検出しない	適合	適合
不顕性ウイルス確認試験 (in vivo)	検出しない	適合	適合
ハムスター抗体産生試験	検出しない	適合	適合
抗体産生試験	検出しない	適合	適合
透過型電子顕微鏡	A型及びC型レトロ	適合	適合
	ウイルスを報告す		
	る。B型,D型及び		
	R型レトロウイルス		
	を検出しない。		
逆転写酵素活性(蛍光 PCR)	逆転写酵素活性を報	逆転写酵素活性	逆転写酵素活性
	告する	の存在を確認	の存在を確認
逆転写酵素活性	Mn ⁺⁺ 依存性の逆転写	適合	適合
	酵素活性を報告す		
	る。Mg ⁺⁺ 依存性の逆		
	転写酵素活性を検出		
	しない		
感染性試験:	検出しない	適合	適合

別表2 WCBの試験結果

試験項目	判定基準	casirivimab WCB	imdevimab WCB
細胞株の同定	チャイニーズ・ ハムスター由来 細胞	適合	適合
無菌試験	増殖しない	適合	適合
マイコプラズマ否定試験	検出しない	適合	適合
外来性ウイルス試験 (in vitro)	検出しない	適合	適合

casirivimab 原薬及び imdevimab 原薬の製造工程のフローチャート



下線:ウイルス不活化/除去に寄与する工程

ウイルスクリアランス試験結果の概要

1) ウイルスクリアランス試験による工程評価

casirivimab 及び imdevimab の精製工程において、以下の3工程についてスケールダウンモデルを用いて実施したウイルスクリアランス試験の結果をそれぞれ表 1、表 2に示す。

- 保持
- ・
 クロマトグラフィー
- ・ウイルス除去

casirivimab 及び imdevimab の精製工程の複数の工程において、X-MuLV 及び MVM の高いウイルス不活化能及び除去能を有していることが確認された。

2) レトロウイルス様粒子 (RVLP) に対するリスク評価

未加工/未精製バルクにて確認された RVLP 数の最大値と X-MuLV の総クリアランス指数を用いて、体重100 kg の患者に対して40 mg/kg で投与した場合の、レトロウイルスが混入するリスクを評価した。

その結果、casirivimabの最終製品に混入しうるレトロウイルス様粒子数は1投与当たり 個 (回から 回の投与につき1粒子に相当)と算出され、casirivimabの 精製工程はレトロウイルスの除去能を十分に有していることが確認された。

また、imdevimab の最終製品に混入しうるレトロウイルス様粒子数は1投与当たり 個(回から 回から 回の投与につき1粒子に相当)と算出され、imdevimab の精製工程はレトロウイルスの除去能を十分に有していることが確認された。

表 1 casirivimab の精製工程におけるウイルスクリアランス指数(Log 10 Reduction)

工程_	X-MuLV	MVM
保持		
クロマトグラフィー		
ウイルス除去		
総クリアランス指数	> 13.6*1	> 14.0

MVM: Murine Virus of Mice, X-MuLV: Xenotropic Murine Leukemia Virus

表 2 imdevimab の精製工程におけるウイルスクリアランス指数(Log 10 Reduction)

工程_	X-MuLV	MVM
保持		
クロマトグラフィー		
ウイルス除去		
総クリアランス指数	> 13.0*1	> 13.5

MVM: Murine Virus of Mice, X-MuLV: Xenotropic Murine Leukemia Virus

^{**}I のウイルスクリアランス指数として MVM のウイルスクリアランス指数を X-MuLV に外挿した場合の総クリアランス指数はX-MuLV に外挿した場合の総クリアランス指数はX-MuLV に

3.2.S 原薬

CTD No 資 料番号	表 題	実施場所 (国内/海外)	評価/ 参考の別			
3.2.S.1 一般	3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	名称	海外	評価			
3.2.S.1.2	構造	海外	評価			
3.2.S.1.3	一般特性	海外	評価			
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	製造業者	海外	評価			
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	評価			
3.2.S.2.3	原材料の管理	海外	評価			
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価			
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	海外	評価			
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	海外	評価			
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	海外	評価			
3.2.S.3.2	不純物	海外	評価			
3.2.S.4 原薬	3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	海外	評価			

3.2.S 原薬

CTD No 資 料番号	表 題	実施場所 (国内/海外)	評価/ 参考の別	
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)	海外	評価	
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	海外	評価	
3.2.S.4.4	ロット分析	海外	評価	
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価	
3.2.S.5 標準	品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	海外	評価	
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	容器及び施栓系	海外	評価	
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価	
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価	
3.2.S.7.3	安定性データ	海外	評価	

3.2.P 製剤

CTD No 資料番号	表 題	実施場所 (国内/海外)	評価/ 参考の別			
3.2.P.1 製剤	3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	製剤及び処方	海外	評価			
3.2.P.2 製剤	開発の経緯					
3.2.P.2	製剤開発の経緯	海外	評価			
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	製造者	海外	評価			
3.2.P.3.2	製造処方	海外	評価			
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	海外	評価			
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価			
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	海外	評価			
3.2.P.4 添加	剤の管理					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	海外	評価			
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	海外	評価			
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	海外	評価			
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価			
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	評価			
3.2.P.4.6	新規添加剤	海外	評価			

3.2.P 製剤

CTD No 資料番号	表 題	実施場所 (国内/海外)	評価/ 参考の別			
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	海外	評価			
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	海外	評価			
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	海外	評価			
3.2.P.5.4	ロット分析	海外	評価			
3.2.P.5.5	不純物の特性	海外	評価			
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価			
3.2.P.6 標準	品又は標準物質					
3.2.P.6	標準品又は標準物質	海外	評価			
3.2.P.7 容器	及び施栓系					
3.2.P.7	容器及び施栓系	海外	評価			
3.2.P.8 安定	性					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価			
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価			
3.2.P.8.3	安定性データ	海外	評価			

3.2.A その他

CTD No 資 料番号	表 題	実施場所 (国内/海外)	評価/ 参考の別
3.2.A.1	製造施設及び設備	海外	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	海外	評価
3.2.A.3	添加剤	-	-

3.2.R 各極の要求資料

CTD No	表 題	実施場所	評価/
資料番号		(国内/海外)	参考の別
3.2.R	各極の要求資料	海外	評価

3.3 参考文献

CTD No 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
該当資料 なし	_	_	_	_

4.2.1 薬理試験

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.1.1 効力)を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	-	Determination of Kinetic and Equilibrium Binding Parameters for the Interaction of REGN10933, REGN10987, and REGN10989 with SARS-CoV-2 SpikeProtein and Receptor Binding Domain	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-2	-	Characterization of REGN10933 and REGN10987 Binding to SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Using Cryogenic Electron Microscopy	20 年 月-20 年 月	海外	-	評価
4.2.1.1-3	-	Determination of Competitive Binding Properties of REGN10933, REGN10987, and REGN10989 to SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-4	_	In Vitro Functional Characterization of REGN10933, REGN10987, and REGN10989	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-5	-	Assessment of REGN10933, REGN10987, and REGN10989 Neutralization Activities Against SARS-CoV-2 Virus and Vesicular Stomatitis Virus Pseudotyped with SARS-CoV-2 Spike Protein	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-6	-	Assessment of Escape Mutations in Vesicular Stomatitis Virus Encoding SARS- CoV-2 S Protein Selected in the Presence of REGN10933, REGN10987, and REGN10989	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-7	_	Assessment of Antibody-Dependent Enhancement of Entry of Vesicular Stomatitis Virus Pseudotyped withSARS- CoV-2 S Protein in the Presence of REGN10933, REGN10987, and REGN10989	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価

4.2.1 薬理試験

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.1.1-8	_	Assessment of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV-2 Infection of Primary Human Macrophages in the Presence of REGN10933, REGN10987, andREGN10989	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-9	_	Evaluation of Monoclonal Antibody Treatment for Efficacy against COVID-19in the Golden Syrian Hamster	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-10	-	Graphical Representation and Statistical Analysis of Efficacy of Monoclonal Antibodies for the Treatment andPrevention of SARS-CoV-2 Infection in Syrian Golden Hamsters	20 年 月 - 20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-11	_	Evaluation of Efficacy of Monoclonal Antibodies for the Treatment andPrevention of SARS-CoV-2 Infection in Golden Syrian Hamsters	20 年 月 -20 年 月 月	海外	_	評価
4.2.1.1-12	_	Evaluation of Antibody Dependent Enhancement of Monoclonal Antibodies for the Prevention of SARS-CoV-2 Infection in Syrian Golden Hamsters	20 年 月 - 20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-13	_	Evaluation of Efficacy of Monoclonal Antibodies for the Treatment and Prevention of SARS-CoV-2 Infection in Rhesus Macaques	20 <u>年</u> 月 - 20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-14	_	Graphical Representation and Statistical Analysis of Efficacy of Monoclonal Antibodies for the Treatment and Prevention of SARS-CoV-2 Infection in RhesusMacagues	20 年 月 - 20 年 月	海外	_	評価

4.2.1 薬理試験

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.1.1-15	-	Evaluation of Spike Protein Variant Selection in Rhesus Macaques Infected with SARS-CoV-2 following Therapeutic or Prophylactic Intravenous Administration of REGN-COV2	20 年 月 - 20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-16	-	Evaluation of Monoclonal Antibody Treatment for Efficacy against COVID-19 in the Rhesus Macaque	20 年 月 - 20 年 月	海外	1	評価
4.2.1.1-17	_	Graphical Representation and Statistical Analysis of Prophylactic Efficacy of Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS-CoV-2 Infection in Rhesus	20 年 月 - 20 年 月	海外	_	評価
4.2.1.1-18		Evaluation of Monoclonal Antibody Prophylaxis for Prevention of COVID-19 in the Rhesus Macaque	20 年 月-20 年 月	海外	I	評価
4.2.1.2 副炎	欠的薬理試験					
該当資料なし	_	_	-	-	_	_
4.2.1.3 安全	全性薬理試験					
該当資料なし	_	_	_	_	_	_
4.2.1.4 薬	力学的薬物相互作用試	験				
該当資料なし	-	_	_	-	-	

4.2.2 薬物動態試験

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.1 分析	法及びバリデーショ:	ン報告書				
4.2.2.1-1	-	Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Total REGN10933 and REGN10987 in Monkey Serum	20 年 月- 20 年 月	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (海外)	_	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	-	A Single Dose Intravenous and Subcutaneous Pilot Pharmacokinetic Studywith REGN10933, REGN10987, REGN10989, and REGN10934 inCynomolgus Monkeys	20 年 月- 20 年 月	(海外)	-	評価
4.2.2.2-2	_	inCvnomolgus Monkevs REGN10933 and REGN10987: A Single Dose Intravenous and SubcutaneousPharmacokinetics Study with REGN10933 and REGN10987 Alone or inCombination in Cvnomolgus Monkevs A 4-Week Intravenous, Subcutaneous	20 年 月- 20 年 月	(海外)		評価
4.2.2.2-3 (4.2.3.2-1 と同じ)	-	A 4-Week Intravenous, Subcutaneous Toxicology Study of REGN10933 and REGN10987 in Cynomolgus Monkeys Followed by an 8-Week Recovery Period	20 年 月- 20 年 月	(海外)	1	評価
4.2.2.3 分布						
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_
4.2.2.4 代謝				<u> </u>		
該当資料 なし	-	_	_	_	_	_
4.2.2.5 排泄		,				
該当資料なし	_	_	-	_	_	_

4.2.2 薬物動態試験

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別		
4.2.2.6 薬物	動態学的薬物相互作用	用(非臨床)						
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_		
4.2.2.7 その	4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_		

4.2.3 毒性試験

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.3.1 単回	可投与毒性試験					
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_
4.2.3.2 反復	更投与毒性試験	•				•
4.2.3.2-1	_	A 4-Week Intravenous, Subcutaneous Toxicology Study of REGN10933 and REGN10987 in Cynomolgus Monkeys Followed by an 8-Week Recovery Period	20 年 月-20 年 月	海外	_	評価
4.2.3.3 遺伝	三毒性試験					
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_
4.2.3.4 がん	原性試験					1
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_
4.2.3.5 生殖	直発生毒性試験	•				•
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_
4.2.3.6 局別	f刺激性試験	•				•
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_
4.2.3.7 その	の他の毒性試験	•				•
4.2.3.7.1 抗	原性試験					

4.2.3 毒性試験

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
該当資料なし	_	_	_	_	_	_
4.2.3.7.2 免	疫毒性試験					
該当資料なし	_	_	_	_	_	_
4.2.3.7.3 毒	性発現の機序に関する	。 3試験				
該当資料なし	-	_	_		-	_
4.2.3.7.4 依	存性試験					
該当資料なし	-	_	_	_	-	_
4.2.3.7.5 代	謝物の毒性試験					
該当資料 なし	_	_	_	_	_	_
4.2.3.7.6 不	純物の毒性試験					
該当資料なし	-	_	_		-	_
4.2.3.7.7 そ	の他の試験					
4.2.3.7.7-1	_	A GLP Tissue Cross-Reactivity Study with Biotinylated REGN10933 and REGN10987 in Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	20 年 月- 20 年 月	海外	_	評価
4.2.3.7.7-2	_	A GLP Tissue Cross-Reactivity Study with Biotinylated REGN10933 and REGN10987 in Selected Fetal Human Tissues	20 年 月- 20 年 月	海外	_	評価

4.3 参考文献

CTD No 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.	SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.	Cell 2020;181:271-80.	2.6.1 1)
4.3-2	Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D.	Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.	Cell 2020;181:281-92.	2.6.1 2)
4.3-3	Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q.	Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2.	Science 2020;367:1444- 8.	2.6.1 3)
4.3-4	Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al.	DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques.	Science 2020;369:806- 11.	2.6.1 4)
4.3-5	Wu Y, Wang F, Shen C, Peng W, Li D, Zhao C, et al.	A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2.	Science 2020;368:1274- 8.	2.6.1 5)
4.3-6	Cao Y, Su B, Guo X, Sun W, Deng Y, Bao L, et al.	Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells.	Cell 2020; 182:73-84.	2.6.1 6)
4.3-7	Song J, et al.	A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2.	Nature 2020;584:120-4.	2.6.1 7)
4.3-8		Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development.	Proc Natl Acad Sci U S A 2020;117:16587-95.	2.6.2 1)
4.3-9	Choy KT Wong AYL et al	Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters.	Nature 2020;583:834-8.	2.6.2 2)
4.3-10	Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, van Doremalen N, Perez-Perez L, Schulz J, et al.	Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2.	Nature 2020;585:268-72.	2.6.2 3)
4.3-11	Shan C, Yao YF, Yang XL, Zhou YW, Gao G, Peng Y, et al. Wrapp D, Wang N, Corbett KS,	Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques.	Cell Res 2020;30:670-7.	2.6.2 4)
4.3-12	Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et	Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.	Science 2020;367:1260- 3.	2.6.2 5)
4.3-13	Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al.	REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters.	Science 2020;370:1110- 5.	2.6.2 6)
4.3-14	Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, et al.	Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies.	Science 2020;369:1014- 8.	2.6.4 1) 2.6.6 2)

4.3 参考文献

CTD No 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-15	Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al.	Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail.	Science 2020;369:1010- 4.	2.6.4 2) 2.6.6 1)
4.3-16	Macdonald LE, Karow M, Stevens S, Auerbach W, Poueymirou WT, Yasenchak J, et al.	Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes.	Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111:5147-52.	2.6.4 3) 2.6.6 3)
4.3-17	Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al.	Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice.	Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111:5153-8.	2.6.4 4) 2.6.6 4)
4.3-18	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993;10:1093-5.	2.6.4 5)
4.3-19	Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, et al.	Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution.	J Appl Physiol. 1985; 60:532-8.	2.6.4 6)
4.3-20	Dargaville PA, South M, McDougall PN.	Comparison of Two Methods of Diagnostic Lung Lavage in Ventilated Infants with Lung Disease.	Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:771-7.	2.6.4 7)
4.3-21	Kane SV, Acquah LA.	Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy.	Am J Gastroenterol 2009;104:228-33.	2.6.4 8)
4.3-22	Pentsuk N, van der Laan JW.	An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies.	Birth Defects Research (Part B) 2009;86:328-44.	2.6.4 9)
4.3-23	Stengel JZ, Arnold HL.	Is infliximab safe to use while breastfeeding?	World J Gastroenterol 2008;14:3085-7.	2.6.4 10)
4.3-24	Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC.	Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn.	Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1255-8.	2.6.4 11)
4.3-25	Jones AR, Shusta EV.	Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor mediation.	Pharm Res 2007;24:1759-71.	2.6.6 5)
4.3-26	Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H.	Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease.	AAPS J 2010;12:33-43.	2.6.6 6)

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No 資料番号		表 題		
該当資料なし	-			

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.1 生物到	薬剤学試験報告書					
5.3.1.1 バイ	゚オアベイラビリティ	(BA) 試験報告書				
該当資料なし	-		_	-	-	_
5.3.1.2 比較	党BA試験及び生物学的	可同等性(BE)試験報告書				
該当資料なし	_		_	_	_	_
5.3.1.3 In V	'itro -In Vivoの関連を	検討した試験報告書				
該当資料 なし	_	_	_	-	_	_
5.3.1.4 生物	か学的及び理化学的分	析法検討報告書				
5.3.1.4-1	-	Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Total REGN10933 and Total REGN10987 in Human Serum	20 年 月 日 - 20 年 月 日	海外	_	評価
5.3.2 ヒト生	生体試料を用いた薬物	動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿	食蛋白結合試験報告書					
5.3.2.1-1	_				-	
5.3.2.2 肝代	お謝及び薬物相互作用	試験報告書				

CTD No	著者	士 昭	######################################	実施場所	担料計であり	評価/
資料番号	者 	表 題	実施期間	(国内/海外)	掲載誌・その他	参考の別
5.3.2.2-1	-				_	
5.3.2.3 他の)ヒト生体試料を用い	た試験報告書				
5.3.2.3-1	_				_	
5.3.3 臨床事	薬物動態(PK)試験幸	B.告書				
5.3.3.1 健康	要被験者におけるPK及	び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1-1	_	日本人成人志願者を対象とした casirivimab 及びimdevimab の安全 性,忍容性及び薬物動態を評価する 第I 相プラセボ対照ランダム化二重 盲検群間比較試験	2021年3月 日~ 2021年5月 日	国内	_	評価
5.3.3.2 患者	fにおけるPK及び初期	忍容性試験報告書				
5.3.3.2-1	-				_	
5.3.3.3 内因	性要因を検討したPK	試験報告書				
5.3.3.3-1	_				_	
5.3.3.4 外因	性要因を検討したPK	試験報告書				
5.3.3.4-1	_				_	
5.3.3.5 ポヒ	[°] ュレーションPK試験	報告書				
5.3.3.5-1	_				_	
5.3.4 臨床事	薬力学(PD)試験報告	書				

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.4.1 健康	東被験者におけるPD討	代験及びPK PD試験報告書				
5.3.4.1-1	_				_	
5.3.4.2 患者	者におけるPD試験及び	PK PD試験報告書				•
5.3.4.2-1	_				_	
5.3.5 有効	性及び安全性試験報告	書	•			l
5.3.5.1 申請	青する適応症に関する	比較対照試験報告書				
5.3.5.1-1	_	Study R10933-10987-COV- 2067Summary of Phase 2 Clinical Data	2020年5月29日~ 2021年2月18日	海外	_	評価
5.3.5.1-2		COV-2067 TRIAL IN COVID-19 OUTPATIENTS 28 OCTOBER 2020	2020年5月29日~ 2021年2月18日	海外	_	評価
5.3.5.1-3		COV-2067試験TFLs P1P2	2020年5月29日~2021年2月18日	海外	_	評価
5.3.5.1-4		Summary of Data from Outpatient study R10933-10987-COV-2067 (Phase 3)	2020年5月29日~ 2021年2月18日	海外	_	評価
5.3.5.1-5	_	COV-2067試験TFLs P3	2020年5月29日~ 2021年2月18日	海外	_	評価
5.3.5.1-6		01_R10933-10987-COV- 2067 Protocol Original US Source		海外		評価
5.3.5.1-7		02_R10933-10987-COV- 2067_Protocol_Amendment 1 US Source		海外		評価
5.3.5.1-8		03_R10933-10987-COV- 2067_Protocol_Amendment 2 AA Source		海外		評価
5.3.5.1-9		04_R10933-10987-COV- 2067_Protocol_Amendment 3 AA Source		海外		評価

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.5.1-10		05_R10933-10987-COV- 2067_Protocol_Amendment 4 AA Source		海外		評価
5.3.5.1-11		06_R10933-10987-COV- 2067_Protocol_Amendment 5_AA_Source		海外		評価
5.3.5.1-12		07_R10933-10987-COV- 2067_Protocol_Amendment 6 AA Source		海外		評価
5.3.5.1-13		08_R10933-10987-COV- 2067_Protocol_Amendment 7 AA Source		海外		評価
5.3.5.1-14		09_2067-protocol-amendment 8		海外		評価
5.3.5.1-15		01_R10933-10987-COV- 2067 Phase1SAP v1.0		海外		評価
5.3.5.1-16		02_R10933-10987-COV- 2067 Phase2SAP v1.0		海外		評価
5.3.5.1-17		03_R10933-10987-COV- 2067 Phase2primarySAP v1.0		海外		評価
5.3.5.1-18		04_2067sap-final 1.0		海外		評価
5.3.5.1-19		05_R10933-10987-COV- 2067_SAP_Final_Source Pooled Phase 1,2,3 V1.0		海外		評価
5.3.5.2 非対照	試験報告書					
5.3.5.2-1	_				_	
5.3.5.3 複数の	試験成績を併せ	て解析した報告書			•	1
5.3.5.3-1	_				_	
	の試験報告書	1		<u> </u>	1	ı

CTD No 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.3.5.4-1	_					
5.3.5.4-1	_					
5.3.6 市販行	後の使用経験に関する	報告書				
5.3.6-1					_	
5.3.7 患者:	データ一覧表及び症例	記録				
5.3.7.1 症例	1一覧表					
5.3.7.1-1	_				_	
5.3.7.2 副作	=用一覧表		•			
5.3.7.2-1	_				_	
5.3.7.3 重魚	意な有害事象一覧表		L			
5.3.7.3-1	_				_	
5.3.7.4 臨月	天検査値異常一覧表					
5.3.7.4-1	-				_	
5.3.7.5 臨月	F検査値変動図					<u>'</u>
5.3.7.5-1	_				_	

5.4 参考文献

CTD No 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	Cui J, Li F, Shi ZL.	Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.	Nat Rev Microbiol. 2019;17:181-92.	2.5 1)
5.4-2	Fehr AR, Perlman S.	Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis.	Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23.	2.5 2)
5.4-3	WHO.	Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 22.	https://www.who.int/emerg encies/diseases/novel- coronavirus-2019/situation- reports/ Accessed 24 April 2020.	2.5 3)
5.4-4	Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.	A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.		2.5 4)
5.4-5	厚生労働省	新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・ 第5版		2.5 5)
5.4-6	Wu Z, McGoogan JM.	Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.	IAMA 2020-323-1230 42	2.5 6)
5.4-7	Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.	Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.	N Engl J Med. 2020;382:1708-20.	2.5 7)
5.4-8		Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.	JAMA. 2020;323:2052-9.	2.5 8)
5.4-9	Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al.	Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.	Lancet. 2020;395:507-13.	2.5 9)
5.4-10	Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.	Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.	Lancet. 2020;395:497-506.	2.5 10)
5.4-11	Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al.	Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.	JAMA. 2020;323:1488-94.	2.5 11)

5.4 参考文献

CTD No 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-12	CDC.	People with Certain Medical Conditions	https://www.cdc.gov/coron avirus/2019- ncov/hcp/ambulatorycare- settings.html. Accessed 27 April 2020.	2.5 12)
5.4-13	WHO.	COVID-19 Weekly Epidemiological Update	https://www.who.int/emerg encies/diseases/novel- coronavirus-2019/situation- reports/ Accessed 05 May 2021.	2.5 13)
5.4-14	厚生労働省	国内の発生状況など	https://www.mhlw.go.jp/stf/covid- 19/kokunainohasseijoukyo u.html#h2_1 Accessed 28 May 2021.	2.5 14)
5.4-15	CDC.	Benefits of Getting a COVID-19 Vaccine.	https://www.cdc.gov/coron avirus/2019-ncov/need- extra-precautions/people- with-medical- conditions.html Accessed 06 June 2021.	2.5 15)
5.4-16	Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T,	SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.	Cell. 2020;181:271-280.e8.	2.5 16)
5.4-17	Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al.	Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.	2020;11:1620.	2.5 17)
5.4-18	Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D.	Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.	Cell. 2020;181:281-292.e6.	2.5 18)
5.4-19	Li F.	Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins.	2016;3:237-61.	2.5 19)
5.4-20	Jiang S, Hillyer C, Du L.	Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses.	Trends Immunol. 2020;41:355-9.	2.5 20)
5.4-21	社内資料	MONTHLY SEQUENCING UPDATE REPORT 19 April 2021		2.5 21)

5.4 参考文献

CTD No 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-22	厚生労働省	22) 厚生労働省 都道府県別の変異株(ゲノム解析)確認数(5月19日公表分)	https://www.mhlw.go.jp/co ntent/10900000/000781487 .pdf Accessed 7 June 2021.	
5.4-23	NIH	COVID-19 Treatment Guidelines. February 11, 2021		2.5 23)

提出すべき資料がない項目リスト

第1部(モジュール1)	申請書等行政情報及び添	付文書に関する情報
	1.13	その他
	1.13.1	既承認医薬品に係る資料
	1.13.2	治験相談記録 (写)
	1.13.4	その他の資料
	1.13.5	eCTDの形式に関する留意事項等
第2部(モジュール2)	CTDの概要(サマリー)	
	2.3.A	その他
	2.3.A.3	添加剤の管理(品名,剤型)
	2.3.R	各極の要求資料
第3部(モジュール3)	品質に関する文書	
	3.2.A	その他
	3.2.A.3	添加剤
	3.3	参考文献
第4部(モジュール4)	非臨床試験報告書	
	4.2.1	薬理試験
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2	薬物動態試験
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験

4.2.3		毒性試験
4.2.3	3.1	単回投与毒性試験
4.2.3	3.3	遺伝毒性試験
4.2.3	3.4	がん原性試験
4.2.3	3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3	3.6	局所刺激性試験
4.2.3	3.7	その他の毒性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部(モジュール5) 臨床試験報告		不純物の毒性試験
第5部(モジュール5) 臨床試験報告 5.2		不純物の毒性試験 全臨床試験一覧表
, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		
5.2		全臨床試験一覧表
5.2 5.3	書	全臨床試験一覧表臨床試験報告書
5.2 5.3 5.3.1	書1	全臨床試験一覧表 臨床試験報告書 生物薬剤学試験報告書
5.2 5.3 5.3.1 5.3.1	書 1 2	全臨床試験一覧表 臨床試験報告書 生物薬剤学試験報告書 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
5.2 5.3 5.3.1 5.3.1 5.3.1	書 1 2	全臨床試験一覧表 臨床試験報告書 生物薬剤学試験報告書 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
5.2 5.3 5.3.1 5.3.1 5.3.1 5.3.1	書 .1 .2 .3	全臨床試験一覧表 臨床試験報告書 生物薬剤学試験報告書 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.2 5.3 5.3.1 5.3.1 5.3.1 5.3.2	.1 .2 .3	全臨床試験一覧表 臨床試験報告書 生物薬剤学試験報告書 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.2 5.3 5.3.1 5.3.1 5.3.1 5.3.2 5.3.2	.1 .2 .3 2.1 2.2	全臨床試験一覧表 臨床試験報告書 生物薬剤学試験報告書 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.3.2

5.3.3.3

患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

内因性要因を検討したPK試験報告書

	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4		臨床薬力学(PD)試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK PD試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK PD試験報告書
5.3.5		有効性及び安全性試験報告書
	5.3.5.2	非対照試験報告書
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
	5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.6		市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7		患者データ一覧表及び症例記録
	5.3.7.1	症例一覧表
	5.3.7.2	副作用一覧表
	5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表
	5.3.7.4	臨床検査値異常一覧表
	5.3.7.5	臨床検査値変動図