

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 29 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エバシエルド筋注セット
[一 般 名] チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 6 月 9 日

[審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである

令和 4 年 8 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

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。
2. 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。
3. 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。

特例承認に係る報告書

令和4年8月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品¹⁾にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] エバシエルド筋注セット
- [一 般 名] チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 令和4年6月9日
- [剤形・含量] 1バイアル（1.5 mL）中にチキサゲビマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤及び1バイアル（1.5 mL）中にシルガビマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] チキサゲビマブは、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。H 鎖の 240、241、258、260、262 及び 337 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Phe、Glu、Tyr、Thr、Glu 及び Ser に置換されている。チキサゲビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。チキサゲビマブは、461 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（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
Tixagevimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, amino acid residues at positions 240, 241, 258, 260, 262 and 337 are substituted by Phe, Glu, Tyr, Thr, Glu and Ser, respectively. Tixagevimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tixagevimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 461 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

シルガビマブは、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。H 鎖の 248、249、266、268、270 及び 345 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Phe、Glu、Tyr、Thr、Glu 及び Ser に置換されている。シルガビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。シルガビマブは、461 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 219 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 152,000）である。

¹⁾ 申請資料の準備の都合等により「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」、「SARS-CoV-2 による感染症」の効能・効果で、それぞれ製造販売承認申請された。審査の結果、本特例承認に係る報告書では 2 つの効能・効果を纏めた記載とした。

Cilgavimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, amino acid residues at positions 248, 249, 266, 268, 270 and 345 are substituted by Phe, Glu, Tyr, Thr, Glu and Ser, respectively. Cilgavimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Cilgavimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 152,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 461 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

[構造]

チキサゲビマブ (遺伝子組換え)

アミノ酸配列:

L鎖

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ HYGSSRGWTF
GQGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW
KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST LTLKADYK HKVYACEVTH
QGLSSPVTKS FNRGEC

H鎖

QMQLVQSGPE VKKPGTSVKV SCKASGFTEF SSAVQWVRQA RGQRLEWIGW
IVIGSGNTNY AQKFQERVTI TRDMSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAAPY
CSSISCNDGF DIWGQGTMTV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEF EGGPSVFLFP
PKPKDTLYIT REPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPASIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSGFS FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HTQKSLSLSL
PGK

鎖内ジスルフィド結合: 実線

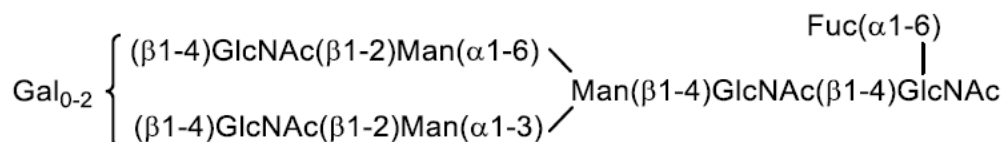
鎖間ジスルフィド結合: L鎖 C216-H鎖 C226、H鎖 C232-H鎖 C232、H鎖 C235-H鎖 C235

部分的ピログルタミン酸: H鎖 Q1

糖鎖結合: H鎖 N303

部分的プロセシング: H鎖 K453

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : C₆₄₈₈H₁₀₀₃₄N₁₇₄₆O₂₀₃₈S₅₀ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量 : 約 149,000

シルガビマブ (遺伝子組換え)

アミノ酸配列 :

L 鎖

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP
 KLLMYWASTR ESGVPDRFSG SGSGAEFTLT ISSLQAEDVA IYYCQQYYST
 LTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
 VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFR DVWMSWVRQA PGKGLEWVGR
 IKSKIDGGTT DYAAPVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLKT EDTAVYYCTT
 AGSYYYDTVG PGLPEGKFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS
 GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV
 TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEFEG
 GPSVFLFPPK PKDTLYITRE PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN
 AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPASIEKTI
 SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ
 PENNYKTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY
 TQKSLSLSPG K

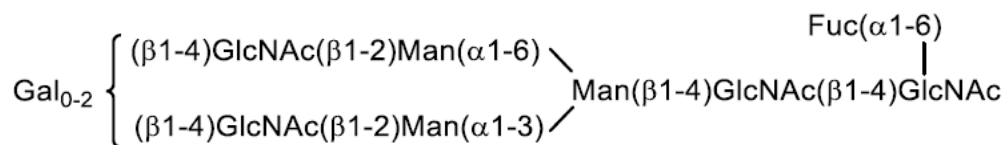
鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C219－H鎖 C234、H鎖 C240－H鎖 C240、H鎖 C243－H鎖 C243

糖鎖結合：H鎖 N311

部分的プロセッシング：H鎖 K461

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₆₂₃H₁₀₂₁₈N₁₇₅₀O₂₀₇₈S₄₄（タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 152,000

[特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた〔医薬品審査管理課長通知（令和4年6月8日付け薬生薬審発0608第4号）〕。

「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて（その2）」（令和3年6月17日付け薬生薬審0617第9号、薬生機審発0617第1号）に基づく優先審査

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のSARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

[用法及び用量]

〈SARS-CoV-2による感染症〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300mgを併用により筋肉内注射する。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ150mgを併用により筋肉内注射する。なお、SARS-CoV-2変異

株の流行状況等に応じて、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ 300 mg を併用により筋肉内注射することもできる。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 3 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤の使用の成績に関する調査を行い、その結果を報告すること。
 - (2) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (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。
 - (2) 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。
 - (3) 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

特例承認に係る報告（1）

令和4年7月6日

本申請²⁾において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] エバシエルド筋注セット
[一般名] チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月9日
[剤形・含量] 1バイアル（1.5 mL）中にチキサゲビマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤及び1バイアル（1.5 mL）中にシルガビマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制

[申請時の用法・用量]

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300 mgを併用により筋肉内注射する。

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ150 mgを併用により筋肉内注射する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	24
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	25
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	26
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	35

²⁾ 申請資料の準備の都合等により「SARS-CoV-2による感染症の発症抑制」、「SARS-CoV-2による感染症」の効能・効果で、それぞれ製造販売承認申請された。審査の結果、本特例承認に係る報告書では2つの効能・効果を纏めた記載とした。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	64
9. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価	64

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

新型コロナウイルス感染症は SARS-CoV-2 による感染症であり、発症時の症状は発熱、呼吸器症状、倦怠感、頭痛、消化器症状、鼻汁、味覚異常、嗅覚異常、関節痛、筋肉痛の順に多く認められ、Omicron 株による感染では、鼻汁、頭痛、倦怠感、咽頭痛等の感冒様症状の頻度が増加し、嗅覚、味覚障害の症状の頻度が減少したと報告されている [新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ・診療の手引き第 7.2 版 (2022 年 5 月 9 日)]。2022 年 7 月 5 日現在、本邦における感染者 (PCR 陽性) は 9,398,984 例、入院治療等を要する者は 177,200 例 (うち、重症者は 60 例)、退院又は療養解除となった者は 9,175,603 例、死亡は 31,324 例と報告されている³⁾。

チキサゲビマブ (遺伝子組換え) (以下、「チキサゲビマブ」) 及びシルガビマブ (遺伝子組換え) (以下、「シルガビマブ」) はいずれも、英国 AstraZeneca 社により開発された、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質 (以下、「S タンパク質」) 上の受容体結合ドメイン (以下、「RBD」) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、それぞれ RBD 上の異なるエピトープを認識して RBD とアンジオテンシン変換酵素 2 (以下、「ACE2」) の結合を阻害し、宿主細胞への SARS-CoV-2 の侵入を阻害すると考えられている。

今般、申請者は、本品目が SARS-CoV-2 による感染症の曝露前予防について米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られていること、並びに SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又は SARS-CoV-2 の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験) 及び SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TACKLE 試験) の成績等に基づき、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制及び治療に関する特例承認に係る本品目の承認申請を行った。本品目は SARS-CoV-2 の異なる部位を認識する 2 種類の抗体製剤を含むが、両剤の併用投与が必須であり、特例承認品目であることも踏まえ、1 パッケージとして適切な流通を可能とするため 1 品目として承認申請された。なお、本報告書は「特例承認を求める申請が検討されている医薬品の取扱いについて (依頼)」 (令和 4 年 6 月 8 日付け薬生薬審発 0608 第 4 号) を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

SARS-CoV-2⁴⁾ 感染歴を有するドナー由来のメモリー B 細胞から、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に結合する抗体を発現する単一 B 細胞をスクリーニングし、当該 B 細胞に由来する抗体から、スパイクタンパク質及び ACE2 受容体結合領域への結合能、並びにウイルス中和活性を指標に、2 つのリード抗体が選択された (Science 2020; 367: 1260-3)。各抗体の重鎖及び軽鎖の遺伝子配列を発現ベクターに挿入することにより、チキサゲビマブ及びシルガビマブの遺伝子発現構成体が構築された。なお、血清中半減期を延長させることを目的とした YTE 置換 (M252Y、S254T 及び T256E) 並びに FcγR 及び C1q への結合性を低下させることを目的とした TM 置換 (L324F、L235E 及び P331S) が Fc 部位に導入されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞にそれぞれ導入し、チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原

³⁾ 厚生労働省 : <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html> (最終確認日 : 2022 年 7 月 5 日)

⁴⁾ ウイルスの株は特定されていない。

薬の製造に最適なクローンを起源として、チキサゲビマブ及びシルガビマブの MCB 及び WCB が調製された。

チキサゲビマブ及びシルガビマブの MCB、WCB、EOPCB 及び LIVCA について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、チキサゲビマブ及びシルガビマブのいずれにおいても製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [REDACTED] で保管される。MCB の [REDACTED]、WCB は [REDACTED]。

2.1.2 製造方法

チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の製造工程はいずれも、細胞融解、拡大培養、本培養、ハーベスト、[REDACTED] クロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、陰イオン交換クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、[REDACTED]、[REDACTED]、充填、保管及び試験工程からなる。

重要工程は、いずれの原薬も [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。また、[REDACTED] が重要中間体として管理されている。

チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

チキサゲビマブ及びシルガビマブの MCB、WCB、EOPCB 及び LIVCA について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ試験、*in vitro* ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log10)							
	チキサゲビマブ原薬				シルガビマブ原薬			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス3型	マウス微小ウイルス	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス3型	マウス微小ウイルス
低 pH ウイルス不活化	■	■	■	■	■	■	■	■
陰イオン交換クロマトグラフィー	■	■	■	■	■	■	■	■
陽イオン交換クロマトグラフィー	■	■	■	■	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	>18.30	>16.74	9.21	>8.94	>20.49	>16.82	>10.49	>8.68

ウイルス除去ろ過工程については、[redacted]。申請者は、[redacted]。[redacted]した場合の[redacted]、[redacted]及び[redacted]に対する[redacted]は、チキサゲビマブ原薬の製造工程で[redacted]、[redacted]、シルガビマブ原薬の製造工程で[redacted]である旨を説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の開発過程における製造方法（製法1、製法2、製法3及び申請製法）の主な変更は、以下のとおりである。なお、非臨床試験では製法1、海外第I相試験（D8850C00001試験）及び海外第III相試験（STORM CHASER試験）では製法2、海外第III相試験（PROVENT試験）では製法2及び製法3、国内第I相試験（D8850C00005試験）及び国際共同第III相試験（TACKLE試験）では製法3の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。

- 製法1から製法2：[redacted]、[redacted]、処方、[redacted]及び[redacted]の変更
- 製法2から製法3：[redacted]及び[redacted]の導入、並びに[redacted]
- 製法3から申請製法：[redacted]、[redacted]及び[redacted]の変更

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

チキサゲビマブ及びシルガビマブについて、表2に示す特性解析がそれぞれ実施された。

表2 チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（[redacted]、酸化、脱アミド化、[redacted]、N末端グルタミン酸の環化、C末端リン欠失、[redacted]）、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、[redacted]、サイズバリエーション、電荷バリエーション、[redacted]
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	SARS-CoV-2 スパイクタンパク質結合活性
	FcγRIIIa 結合親和性、FcRn 結合活性
	SARS-CoV-2 中和活性、疑似ウイルス中和活性

生物学的性質について、以下のとおり検討が行われた。

- SARS-CoV-2 スパイクタンパク質結合活性は、[redacted]法により検討された。
- FcγRIIIa 結合親和性は [redacted]法により、FcRn 結合活性は [redacted]法により検討された。

- SARS-CoV-2 中和活性は、チキサゲビマブ又はシルガビマブと SARS-CoV-2 (GenBank MT020880.1) をインキュベートし、██████ 細胞に対するウイルス感染を指標として検討された。
- 疑似ウイルス中和活性は、S タンパク質を発現させたレンチウイルス粒子（疑似ウイルス粒子）及び ACE2 を過剰発現させた ██████ 細胞を用いた ██████ により検討された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、██████、██████、██████、██████、██████、██████、██████（██████以外）、██████、██████が目的物質関連物質とされ、チキサゲビマブについては可変部位の酸化（██████、██████及び██████）も目的物質関連物質とされた。また、高分子量分子種、低分子量分子種、不純物A*、酸化体（チキサゲビマブの不純物B* 及びシルガビマブの不純物C*）、並びに不溶性異物及び不溶性微粒子が目的物質由来不純物とされ、シルガビマブについては不純物D* も目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、██████、██████は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不溶性異物及び不溶性微粒子は製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理されている。不純物A*、酸化体及び不純物D* については、これまでの製造実績において一貫して低値で推移していることから、日常の管理は不要とされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

チキサゲビマブ及びシルガビマブのいずれにおいても、宿主細胞由来 DNA、HCP、プロテイン A、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I* 及び不純物J* が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP、██████ 及び不純物E* は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I* 及び不純物J* については、リスクアセスメントが実施され、低リスクと判断された。なお、宿主細胞由来 DNA、HCP 及び██████ は原薬の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.6 原薬の管理

チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の規格及び試験方法として、それぞれ、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（CE-SDS（██████）、HPSEC）、cIEF、宿主細胞由来 DNA、HCP、██████、██████、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（ELISA）、██████ 及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている（2.R.1 及び 2.R.2 参照）。

2.1.7 原薬の安定性

チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表3 チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	■℃	12カ月 ^{b)}	■
加速試験	6	■℃/■%RH	6カ月	■バッグ
苛酷試験	6	■℃/■%RH	3カ月	■ボトル

チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬について安定性試験の実施内容は同一である。

a) 申請製法で製造された原薬

b) ■カ月まで安定性試験継続中

チキサゲビマブ原薬の長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。シルガビマブ原薬の長期保存試験では、■における■の減少傾向及び■の増加傾向が認められた。

チキサゲビマブ原薬の加速試験では、■における■の減少傾向、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、■における■の減少及び■の増加が認められた。また、苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、■の低下傾向が認められた。

シルガビマブ原薬の加速試験では、■における■の減少傾向、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、■における■の減少傾向及び■の増加傾向が認められた。また、苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、■の低下が認められた。

以上より、チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬の有効期間は、■バッグを用いて、■～■℃で保存するとき、12カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（13.5 mL）に内容量 1.5 mL あたりチキサゲビマブ 150 mg を含有する水性注射剤、及び1 ガラスバイアル（13.5mL）に内容量 1.5 mL あたりシルガビマブ 150 mg を含有する水性注射剤を紙箱に同梱したものである。チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤いずれも、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤の製造工程はいずれも、■、バイオバーデン低減ろ過・保管、混合、無菌ろ過、無菌充填・打栓・巻締め、外観検査及び保管・試験工程からなる。チキサゲビマブ製剤とシルガビマブ製剤が表示・包装・保管・試験工程で同梱され、本剤とされる。

重要工程は、チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤の各製造工程における■及び■工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれ製法 I、製法 II 及び申請製法とする）。なお、海外第 I 相試験（D8850C00001 試験）

では製法 I、国内第 I 相試験（D8850C00005 試験）、海外第 III 相試験（PROVENT 試験）、海外第 III 相試験（STORMCHASER 試験）及び国際共同第 III 相試験（TACKLE 試験）では製法 II で製造された製剤がそれぞれ使用された。

- 製法 I から製法 II：凍結乾燥製剤から液剤への変更、 及び の変更
- 製法 II から申請製法： 、 及び の変更

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、チキサゲピマブ製剤及びシルガピマブ製剤それぞれについて、含量、性状、確認試験（ラテラルフロー法）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（ ）、HPSEC）、cIEF、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（ELISA）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている（2.R.1 及び 2.R.2 参照）。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 チキサゲピマブ製剤及びシルガピマブ製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 ^{a)}	5±3℃	12 カ月 ^{c)}	ガラス製バイアル及び ETFE ラミネートクロブチルゴム栓
	3 ^{b)}		18 カ月 ^{d)}	
加速試験	3 ^{a)}	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	3 ^{a)}	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	

チキサゲピマブ製剤及びシルガピマブ製剤について安定性試験の実施内容は同一である。

- 申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤
- 製法 1 及び製法 2 で製造された原薬を用いて、製法 II で製造された製剤
- カ月まで安定性試験継続中
- カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、いずれの製剤においても実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

チキサゲピマブ製剤の加速試験では、 における減少傾向、 における の減少傾向及び の増加傾向、 における の減少傾向及び の増加傾向が認められ、苛酷試験では、これらの変化が大きくなった。

シルガピマブ製剤の加速試験では、 における減少傾向、 における の減少傾向及び の増加傾向、 における の減少傾向及び の増加傾向、並びに の低下傾向が認められ、苛酷試験では、これらの変化が大きくなった。

光安定性試験の結果、チキサゲピマブ製剤及びシルガピマブ製剤のいずれも であった。

申請者は、申請時の有効期間をガラス製バイアル及び ETFE ラミネートクロブチルゴム栓を一次容器とし、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月としている。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる品

質の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

チキサゲビマブ原薬及びシルガビマブ原薬共通：高分子量分子種、不純物A*）、
切断体、高次構造、不溶性異物、不溶性微粒子、一次構造、宿主細胞由来 DNA、HCP、
■、色調、澄明性、pH、含量、■ ■ ■、浸透圧、採取容量、容器完全性、バイオバ
ーデン、無菌、エンドトキシン、ウイルス安全性、マイコプラズマ、確認試験、生物活性及び FcRn
結合親和性

チキサゲビマブ原薬のみ：不純物B*

シルガビマブ原薬のみ：不純物D* 及び 不純物C* 酸化体

- 工程の特性解析

各工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析に基づき、CQA に重要な影響を及ぼす工程パラメータ（重要工程パラメータ）の特定、当該パラメータを含む工程パラメータの操作管理範囲が検討された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の開発期間は短く、以下に示すように現時点で不足する情報はあったものの、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 生物活性の管理について

チキサゲビマブ及びシルガビマブは SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体 (ACE2) 結合ドメインに結合し、SARS-CoV-2 が ACE2 に結合することを阻害する作用機序によりウイルス感染を抑制することから、SARS-CoV-2 に対する中和活性は本剤の重要な品質特性である。申請者は、チキサゲビマブ及びシルガビマブと ■ ■ ■ が作用機序において重要な要素であると考え、原薬及び製剤の規格及び試験方法には ■ ■ ■ を設定し、中和活性の評価は不要と説明していた。機構は、■ ■ ■ は、チキサゲビマブ及びシルガビマブが SARS-CoV-2 への感染を抑制する作用機序における過程の上流の一部のみを評価する試験であることから、チキサゲビマブ及びシルガビマブの作用機序をより反映した試験方法として、SARS-CoV-2 中和活性又は疑似ウイルス中和活性の設定について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、■ ■ ■ について、試験系が確立され、規格及び試験方法に設定が可能となった時点で、原薬及び製剤の規格及び試験方法に設定する旨回答した。

機構は、本来であれば、チキサゲビマブ及びシルガビマブの作用機序を踏まえ、ウイルスの中和活性を評価可能な試験を生物活性試験として設定することが適切であると考え。しかしながら、本剤が医療現場において緊急に求められている医薬品であること、申請者の品質の管理戦略を踏まえると一貫した品質の製品を恒常的に製造可能であり、中和活性が設定されるまでの間は ■ ■ ■ の評価により生物活性が管理されることを踏まえ、本剤の生物活性試験に対する申請者の方針は受入れ可能と判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.R.2 規格及び試験方法における規格値について

機構は、原薬及び製剤の規格及び試験方法で設定されている規格値について、申請時点での製造実績及び安定性試験成績が限られていることから、今後 [REDACTED] 規格の見直しを行い、承認事項一部変更承認申請を行うよう申請者に求めた。

申請者は、適切に対応する旨回答し、機構はこれを了承した。

2.R.3 新添加剤について

本剤には、筋肉内投与における使用前例量を上回る L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び精製白糖が添加剤として含まれる。

2.R.3.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び精製白糖は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

2.R.3.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。

- L-ヒスチジン塩酸塩水和物

全身影響について、本剤を臨床最大用量（チキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg）で筋肉内投与時の L-ヒスチジン塩酸塩水和物の 1 日最大投与量（各 6 mg）は、医薬品添加剤として静脈内投与時の使用前例（50 mg）内であり、また、筋肉内投与部位局所への影響について、本剤のカニクイザルを用いた単回投与時の全身毒性評価（5.1 参照）の投与部位において刺激性を示唆する所見は認められていないことから、安全性の懸念は低いと考える。

- 精製白糖

全身影響について、本剤を臨床最大用量（チキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg）で筋肉内投与時の精製白糖の 1 日最大投与量（各 246.4 mg）は、医薬品添加剤として静脈内投与時の使用前例（39,840 mg）内であり、また、筋肉内投与部位局所への影響について、本剤のカニクイザルを用いた単回投与時の全身毒性試験（5.1 参照）の投与部位において刺激性を示唆する所見は認められていないことから、安全性の懸念は低いと考える。

機構は、以上の試験評価結果を踏まえ、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6 mg 及び精製白糖 246.4 mg の筋肉内投与時の安全性について懸念は低いと判断する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

チキサゲビマブ及びシルガビマブの非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験の成績が提出された。これらの非臨床薬理試験では、チキサゲビマブ及びシルガビマブの他、表 5 に示す抗体が用いられた。また、特に記載のない限り、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用時並びに表 5 の抗体併用時の用量はモル比 1 : 1 の合算値として記載した。なお、本項で用いる値は平均値で示す。

表 5 非臨床薬理試験で用いられた抗体

COV2-2196	チキサゲビマブの親抗体
COV2-2130	シルガビマブの親抗体
チキサゲビマブ-TM シルガビマブ-TM	チキサゲビマブ又はシルガビマブと Fab 領域は同一で、Fc 領域に TM 置換 (L234F、L235E 及び P331S) ^{a)} が導入されているが YTE 置換 (M252Y、S254T 及び T256E) ^{b)} は導入されていない抗体
チキサゲビマブ-YTE シルガビマブ-YTE	チキサゲビマブ又はシルガビマブと Fab 領域は同一で、Fc 領域に YTE 置換 (M252Y、S254T 及び T256E) ^{b)} が導入されているが TM 置換 (L234F、L235E 及び P331S) ^{a)} は導入されていない抗体
チキサゲビマブ-WT シルガビマブ-WT	Fab 及び Fc 領域が改変されていない抗体 ^{c)}

a) FcγR 及び C1q に対する結合が減少することによりエフェクター機能が低下することが期待される (Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2008; 64: 700-4)。

b) エンドソーム内 pH において抗体の FcRn への結合親和性を高めることにより、抗体の再循環を促進し、血清中半減期の延長が期待される (Antimicrob agents chemother 2013; 57: 6147-53)。

c) アストラゼネカ社のプラスミドを用いて発現させる点で親抗体 COV2-2196 及び COV2-2130 (Vanderbilt 大学で作製) とは異なる。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 SARS-CoV-2 に対する結合特性

3.1.1.1 S タンパク質及び RBD に対する結合親和性並びに RBD と ACE2 の結合に対する阻害作用 (CTD P 4.2.1.1.1)

S タンパク質 (三量体) 及び RBD に対するチキサゲビマブ及びシルガビマブの結合親和性が SPR 法及び ELISA 法により検討され、結果は表 6 のとおりであった。

表 6 SARS-CoV-2 の S タンパク質及び RBD に対する結合親和性

	SPR 法 平衡解離定数 (K_D) (pmol/L)		ELISA 法 EC ₅₀ (ng/mL)	
	S タンパク質 (三量体)	RBD	S タンパク質 (三量体)	RBD
チキサゲビマブ	2.76	2150	3.93	5.97
シルガビマブ	13.0	2180	5.17	15.0
チキサゲビマブ及びシルガビマブ	13.7	—	—	—

—: 結果は得られていない。

RBD と ACE2 の結合に対するチキサゲビマブ及びシルガビマブの阻害作用が ELISA 法により検討された。チキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) は濃度依存的に RBD と ACE2 の結合を阻害し、IC₅₀ は 318 pmol/L (チキサゲビマブ)、531 pmol/L (シルガビマブ) 及び 433 pmol/L (チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用) であった。

3.1.1.2 RBD に対する結合競合性及びエピトープマッピング (CTD P 4.2.1.1.2、4.2.1.1.12、参考 CTD P 4.3 : Nature 2020; 584: 443-9)

バイオレイヤー干渉法により、チキサゲビマブ及びシルガビマブは RBD への結合に対して互いに競合しないことが示された。また、低温電子顕微鏡を用いた結晶構造解析により、COV2-2196 及び COV2-2130 それぞれの Fab 領域は RBD に同時に結合することが示された。

X 線結晶解析により、チキサゲビマブ及びシルガビマブの Fab 領域と RBD の複合体の構造を決定することでエピトープが検討され、結果は表 7 のとおりであった。RBD の E484 及び Q493 残基はチキサゲビマブ及びシルガビマブの結合部位内に共通して位置するが、チキサゲビマブ及びシルガビマブは当該アミノ酸残基の異なる原子とそれぞれ相互作用することから、RBD とのいかなる接触も共有しないと考えられる。また、RBD 上のチキサゲビマブ及びシルガビマブの結合部位は RBD 上の ACE2 の結合部位と重複していることが示された。

表7 チキサゲビマブ及びシルガビマブと RBD の結合において相互作用するアミノ酸残基^{a)}

	RBD の アミノ酸残基	抗体のアミノ酸残基	
		重鎖	軽鎖
チキサゲビマブ	A475	C106	—
	S477	D108	—
	T478	D108	—
	V483	—	Y33
	G485	W50	—
	F486	W50、P99、F110	Y33、Y92、W98
	N487	N107、D108	—
	Y489	V52	—
	Q493	S55	—
シルガビマブ	R346	D56、Y106	—
	S443	P111	—
	K444	Y104、Y105、Y106、D107、V109	—
	V445	Y104	—
	G446	—	Y55
	Y449	—	N34、K36
	N450	Y105	—
	E484	—	S32
	Q493	—	S33

—：該当せず

a) チキサゲビマブ及びシルガビマブの RBD 上の結合部位のうち、生化学的相互作用（水素結合、 π - π スタッキング）を示すことが特定されているアミノ酸残基のみ記載した。なお、チキサゲビマブ及びシルガビマブの Fab 領域のいずれかから半径 5Å 以内に 1 つ以上の原子を有する RBD のアミノ酸残基は以下のとおり（チキサゲビマブ：L455、F456、K458、A475、G476、S477、T478、P479、C480、V483、E484、G485、F486、N487、C488、Y489 及び Q493、シルガビマブ：T345、R346、N439、N440、L441、S443、K444、V445、G446、G447、Y449、N450、L452、E484、F490、L492、Q493、S494 及び P499）。

チキサゲビマブ及びシルガビマブの RBD 上の結合部位⁵⁾ における配列保存性について、GISAID データベースから入手した SARS-CoV-2 の全ゲノムコンセンサス配列（1,413,790 件、2022 年 2 月 1 日～2022 年 4 月 30 日）に基づき検討された。その結果、配列保存性が 99%未満であったのは、チキサゲビマブの結合部位で 4/17 のアミノ酸残基 [S477 (4.50%)、T478 (4.42%)、E484 (4.49%) 及び Q493 (5.47%)] 及びシルガビマブの結合部位で 6/19 のアミノ酸残基 [R346 (72.14%)、N440 (13.90%)、G446 (65.25%)、L452 (98.95%)、E484 (4.49%) 及び Q493 (5.47%)] であった。

3.1.2 Fc 領域の YTE 及び TM 置換の影響 (CTD P 4.2.1.1.5)

チキサゲビマブ及びシルガビマブは、Fc 領域の重鎖 CH2 定常領域に YTE 置換⁶⁾ 及び TM 置換⁷⁾ が導入されている。

チキサゲビマブ及びシルガビマブの FcRn への結合親和性に対する YTE 置換の影響が SPR 法により検討された。チキサゲビマブ及びシルガビマブは、それぞれチキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM と比較して、細胞エンドソーム内を想定した低 pH (pH 6.0) 条件下で、ヒト及びカニクイザルの FcRn に対して 5.8～8.8 倍高い結合親和性を示した。なお、中性 pH (pH 7.4) 条件下では、いずれの抗体も FcRn に結合しなかった。

チキサゲビマブ及びシルガビマブの Fc γ R 及び補体 C1q への結合親和性に対する TM 置換の影響が SPR 法により検討された。チキサゲビマブ及びシルガビマブは、それぞれチキサゲビマブ-WT 及びシルガビマブ-WT と比較して、Fc γ R 及び補体 C1q [ヒト Fc γ R I、ヒト Fc γ R IIa、ヒト Fc γ R IIIa (低親和性

⁵⁾ チキサゲビマブ及びシルガビマブの Fab 領域のいずれかから半径 5Å 以内に 1 つ以上の原子を有する RBD のアミノ酸残基

⁶⁾ エンドソーム内 pH において抗体の FcRn への結合親和性を高めることにより、抗体の再循環を促進し、血清中半減期の延長が期待される (Antimicrobial agents and chemotherapy 2013; 57: 6147-53)。

⁷⁾ Fc γ R 及び C1q に対する結合が減少することによりエフェクター機能が低下することが期待される (Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2008; 64: 700-4)。

F158 多型及び高親和性 V158 多型)、カニクイザル FcγR I、マウス FcγR I、マウス FcγRIV及びヒト C1q] への結合親和性は低いか全く認められなかった。

3.1.3 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.3.1 SARS-CoV-2 に対する中和活性 (CTD P 4.2.1.1.3)

SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) をチキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) で処理し、Vero E6 細胞を用いて培養 24 時間後の細胞中のウイルス感染を検出する SARS-CoV-2 スクレオカプシド染色により、中和活性が検討された。また、S タンパク質を発現させたシュードウイルス粒子⁸⁾ をチキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) で処理し、Ad293-hACE2 細胞を用いて培養 48 時間後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより、中和活性が検討された。いずれにおいても濃度依存的な中和活性が認められ、EC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 チキサゲビマブ及びシルガビマブの SARS-CoV-2 に対する中和活性 [EC₅₀ (ng/mL)]

	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株)	シュードウイルス粒子	
		野生型 ^{a)}	D614G 変異
チキサゲビマブ	9	1.3	0.3
シルガビマブ	32	4.7	1.7
チキサゲビマブ及びシルガビマブ	10	5.6	0.7

a) SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) の S タンパク質遺伝子を挿入

YTE 又は TM 置換によるチキサゲビマブ及びシルガビマブの中和活性への影響について、SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) の S タンパク質を発現させたシュードウイルス粒子を用いて検討された。結果は表 9 のとおりであり、YTE 又は TM 置換の有無で中和活性に明確な差異は認められなかった。

表 9 YTE 又は TM 置換導入による中和活性への影響

抗体	EC ₅₀ (ng/mL)	抗体	EC ₅₀ (ng/mL)
チキサゲビマブ	0.3	シルガビマブ	5.1
チキサゲビマブ-WT	0.8	シルガビマブ-WT	5.0
チキサゲビマブ-TM	0.3	シルガビマブ-TM	4.1
チキサゲビマブ-YTE	0.2	シルガビマブ-YTE	2.5

3.1.3.2 チキサゲビマブとシルガビマブとの併用効果 (CTD P 4.2.1.1.4)

S タンパク質発現シュードウイルス粒子をチキサゲビマブ (0~24 ng/mL) 及びシルガビマブ (0~24 ng/mL) で処理し、Ad293-hACE2 細胞を用いて培養 48 時間後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより中和活性の併用効果⁹⁾ が検討された。その結果、チキサゲビマブ及びシルガビマブを各抗体単独で中和活性を示す至適濃度未満で併用したときに相乗効果が認められ、各抗体単独で高い中和活性を示す濃度で併用したときに相乗効果は認められず、拮抗作用は示さないことが示唆された。

⁸⁾ 第三世代ヒト免疫不全ウイルス由来のレンチウイルスベクターを利用して SARS-CoV-2 の S タンパク質遺伝子及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を挿入したレンチウイルス

⁹⁾ excess of highest single agent の相乗スコアリングモデルを用いて評価された (Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 7977-82)。

3.1.3.3 変異株に対する中和活性 (CTD P 4.2.1.1.3、4.2.1.1.12)

主なアミノ酸変異¹⁰⁾を有する S タンパク質を発現させたシュードウイルス粒子をチキサゲビマブ及びシルガビマブ（単独及び併用）で処理し、Ad293-hACE2 細胞を用いて培養 48 時間後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより、中和活性が検討された。参照株（Wuhan-Hu-1/2019 株の S タンパク質に D614G 変異を有する）と比較して 3 倍以上中和活性が低下したシュードウイルス粒子におけるアミノ酸変異は、表 10 のとおりであった。

表 10 主なアミノ酸変異を有するシュードウイルス粒子に対する中和活性

アミノ酸変異	中和活性の変化倍率 ^{a)}		
	チキサゲビマブ	シルガビマブ	チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用
R346I	—	> 200	—
R346K	—	25.9	—
Q414R	4.6	—	—
K444E	—	> 200	—
K444Q	—	> 200	—
K444R	—	> 200	—
V445A	—	21 – 51	—
G446V	—	4.2	—
N450K	—	9.1	—
L452R	—	5.6 – 5.8	—
L455F	2.5 – 4.7	—	—
G476S	3.3	—	—
E484D	7.1	—	—
E484K	6.2 – 12	—	2.1 – 5.4
E484Q	2.7 – 3.0	—	—
F486S	> 600	—	3.2
F486V	121 – 149	—	2.6 – 3.9
Q493K	2.4 – 3.2	—	—
Q493R	7.9	—	3.4
P499R	—	9.2	—
E990A	6.1	—	5.7
T1009I	8.2	—	4.5

— : 変化倍率が 3 倍未満

a) 変異株における EC₅₀/参照株 (D614G 変異を有する SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1/2019 株) の S タンパク質を発現) における EC₅₀

WHO によるギリシャ文字の呼称がある系統等の主な変異株に対するチキサゲビマブ及びシルガビマブ（単独又は併用）の中和活性の検討結果は表 11 のとおりであった。

¹⁰⁾ WHO が追跡している変異株のアミノ酸変異、PROVENT、STORM CHASER 及び TACKLE 試験で特定されたアミノ酸変異、チキサゲビマブ及びシルガビマブの結合部位内のアミノ酸変異 (GISAID データベースで発現頻度 1%以上、Co-occurring substitutions では 5%以上) 及び結合部位以外の RBD 内のアミノ酸変異 (GISAID データベースで発現頻度 5%以上、Co-occurring substitutions では 15%以上) のうち以下が検討された。

L5F、L18F、R21I、P26S、H49Y、L54F、H69 欠失/V70 欠失、H69Q、D80Y、T95I、S98F、D138Y、Y144 欠失、H146Y、W152L、L176F、D215H、D253G、S255F、W258L、A262S、P272L、T307I、F338L、R346I、R346K、N354K、R357K、V367F、V382L、E406Q、Q414R、K417E、K417N、K417T、D420N、N439K、N440K、K444E、K444Q、K444R、V445A、G446S、G446V、G447R、N450D、N450K、L452F、L452Q、L452R、Y453F、L455F、N460K、N460S、N460T、A475V、G476S、S477N、S477R、T478I、T478K、V483A、E484A、E484D、E484K、E484Q、F486L、F486S、F486V、F490S、Q493K、Q493R、S494L、S494P、P499R、N501T、N501Y、V635G、H655Y、Q675H、Q677H、P681H、R682L、R682W、S686G、A892V、D936Y、S982A、E990A、T1009I 及び V1176F

表 11 チキサゲビマブ及びシルガビマブの主な変異株に対する中和活性

系統	検討された主なアミノ酸変異	中和活性の変化倍率 ^{a)} (EC ₅₀ 値: ng/mL)					
		シュードウイルス粒子 ^{b)}			SARS-CoV-2 ^{c)}		
		チキサゲ ビマブ	シルガビ マブ	チキサゲ ビマブ及 びシルガ ビマブ	チキサゲ ビマブ	シルガビ マブ	チキサゲ ビマブ及 びシルガ ビマブ
B.1.1.7 系統 (Alpha) ^{d)}	N501Y	0.9-18	0.6-3.4	1.0-5.2 (1.1-9.0)	0.1-4.3	0.3-1.0	0.4-1.4 (4.0-40)
B.1.351 系統 (Beta)	K417N, E484K, N501Y	3.5-15	1.0-2.0	2.5-5.5 (5.6-11)	1.8-8.9	0.3-3.9	0.9-3.8 (6.5-256)
P.1 系統 (Gamma)	K417T, E484K, N501Y	0.9-3.5	0.4-1.0	0.8-1.7 (1.8-2.7)	8.0-12	0.3-0.8	0.4-2.0 (3.2-8.0)
B.1.617.2 系統 (Delta)	L452R, T478K	1.0	6.8	1.2 (2.2)	0.5-2.4	1.5-3.9	0.6-1.0 (3.0-7.5)
AY.1/AY.2 系統 (Delta)	K417N, L452R, T478K	0.6	2.5	1.0 (1.9)	-	-	-
B.1.1.529/BA.1 系統 (Omicron)	G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q489R, N501Y, Y505H	> 600	> 700	132-183 (171-277)	152-230	12-268	12-30 (147-273)
B.1.1.529/BA.1.1 系 統 (Omicron)	G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q489R, N501Y, Y505H	460	500	424 (466)	128	> 1000	176 (1147)
B.1.1.529/BA.2 系統 (Omicron)	G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, H655Y, N679K, P681H, N764K	> 1000	1.9	3.2 (9.8)	68	0.9	5.4 (35)
B.1.1.529/BA.2.12.1 系統 (Omicron)	T19I, L24 欠失, P25 欠失, P26 欠失, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K	> 500	2	5 (11)	-	-	-
B.1.1.529/BA.3 系統 (Omicron)	A67V, H69 欠失, V70 欠失, T95I, G142D, V143 欠失, Y144 欠失, Y145 欠 失, N211I, L212V, V213R, R214 欠失, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	> 5000	4	16 (35)	-	-	-
B.1.1.529/BA.4 及び BA.5 系統 (Omicron)	T19I, L24 欠失, P25 欠失, P26 欠失, A27S, H69 欠失, V70 欠失, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	> 10000	7.5-9	33-65 (65-69)	-	-	-
B.1.525 系統 (Eta)	E484K	4.2-4.8	0.9-1.4	1.8-3.1 (5.1-9.5)	-	-	-
B.1.526 系統 (Iota)	E484K	0.6-8.6	0.6-1.4	0.8-3.4 (1.9-5.2)	0.3-2.5	0.3-0.5	0.3-1.8 (1.0-7.0)

系統	検討された主なアミノ酸変異	中和活性の変化倍率 ^{a)} (EC ₅₀ 値：ng/mL)					
		シュードウイルス粒子 ^{b)}			SARS-CoV-2 ^{c)}		
		チキサゲ ビマブ	シルガビ マブ	チキサゲ ビマブ及 びシルガ ビマブ	チキサゲ ビマブ	シルガビ マブ	チキサゲ ビマブ及 びシルガ ビマブ
B.1.617.1 系統 (Kappa)	L452R、E484Q	0.7 – 1.2	1.9 – 5.1	0.9 – 3.4 (2.5 – 5.1)	0.5 – 1.3	0.5 – 2.4	0.5 – 1.3 (2.0 – 5.0)
C.37 系統 (Lambda)	L452Q、F490S	0.6	8.3	0.7 (1.1)	–	–	–
B.1.621 系統 (Mu)	R346K、E484K、N501Y	5.3	21	7.5 (17)	–	–	–
B.1.427/B.1.429 系統 (Epsilon)	L452R	0.3 – 5.8	1.4 – 4.3	0.8 – 2.9 (1.0 – 4.5)	1.3 – 2.8	2.2 – 2.7	1.3 – 3.5 (5.0 – 14)
R.1 系統	E484K	6.1	1.1	3.5 (4.6)	–	–	–
B.1.1.519 系統	T478K	0.3 – 4.8	0.6 – 1.3	1.0 – 1.4 (2.0 – 2.3)	–	–	–
C.36.3 系統	R346S、L452R	0.5	–	2.3 (3.9)	–	–	–
B.1.214.2 系統	Q414K、N450K	0.5	6.8	0.8 (1.6)	–	–	–
B.1.619.1 系統	N440K、E484K	5.6	3.0	3.3 (7.6)	–	–	–
P.2 系統 (Zeta)	E484K	7.3	1.1	2.9 (10)	–	–	–
B.1.616 系統	V483A	0.5 – 0.7	0.5 – 0.7	0.4 – 0.5 (1.1 – 1.2)	–	–	–
A.23.1 系統	V367F	0.5	0.9	0.4 (0.5)	–	–	–
A.27 系統	L452R、N501Y	0.6	2.6	0.8 (1.8)	–	–	–
AV.1 系統	N439K、E484K	6.8	2.6	5.9 (13)	–	–	–

–：結果は得られていない。

a) 変異株における EC₅₀/参照株における EC₅₀

b) 各変異株の S タンパク質の全配列又は主要アミノ酸変異 (L452Q を除く) を発現するシュードウイルス粒子が用いられた。参照株は Wuhan-Hu-1/2019 株に D614G 変異を追加した塩基配列を有する。

c) 参照株は AUS/VIC01/2020 株又は USA-WA1/2020 株

d) B.1.1.7 系統 (Alpha) 内で検出されない、又は極めて低頻度で検出されるアミノ酸変異 (シュードウイルス粒子：L455F、E484K、F490S、Q493R 又は S494P、SARS-CoV-2：E484K 又は S494P) を追加で有する配列での結果を含む

他の抗 SARS-CoV-2 抗体の逃避変異として特定されたアミノ酸変異を有する S タンパク質を発現させたシュードウイルス粒子をチキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) で処理し、As293-hACE2 細胞を用いて培養 48 時間後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより、中和活性が検討された。結果は表 12 のとおりであった。

表 12 他の抗 SARS-CoV-2 抗体の逃避変異を有するシュードウイルス粒子に対する中和活性

抗体	逃避変異として特定されたアミノ酸変異	発現頻度 ^{a)} (%)	中和活性の変化倍率 ^{b)}		
			チキサゲビマブ	シルガビマブ	チキサゲビマブ及びシルガビマブ
Bamlanivimab ^{c)}	E484D	< 0.01	7.1	0.8	2.2
	E484K	6.70	6.2 – 11.9	0.9 – 1.2	2.1 – 5.4
	E484Q	0.31	2.7 – 3.0	1.1 – 1.2	1.5 – 2.0
	F490S	0.35	1.1	1.2	1.0 – 1.2
	Q493R	0.01	7.9	0.8	3.4
	S494P	0.39	0.8 – 0.9	1.0 – 1.1	0.9 – 1.4
Etesevimab ^{c)}	K417N	1.30	0.4 – 0.7	0.5 – 0.8	0.5 – 0.7
	D420N	< 0.01	1.4	0.6	1.2
	N460K	< 0.01	0.9	0.6	1.0
	N460S	< 0.01	0.6	0.8	0.9
	N460T	< 0.01	0.6	0.8	0.6
カシリビマブ	K417E	< 0.01	0.3 – 0.7	0.8 – 0.9	0.5 – 0.8
	Y453F	< 0.01	0.7 – 0.8	0.8 – 0.9	0.8 – 0.9
	L455F	0.04	2.5 – 4.7	0.5 – 1.0	1.4 – 2.0
	F486V	< 0.01	120.9 – 148.5	0.7 – 0.9	2.6 – 3.9
	Q493K	< 0.01	2.4 – 3.2	0.9	1.3 – 1.6
イムデビマブ	K444Q	< 0.01	0.5 – 0.9	> 200	1.5 – 1.6
	V445A	0.01	0.7 – 1.5	21.3 – 51.5	1.1 – 2.0
ソトロビマブ	P337H	< 0.01	–	–	–
	P337L	< 0.01	–	–	–
	P337R	< 0.01	–	–	–
	P337T	< 0.01	–	–	–
	E340A	< 0.01	–	–	–
	E340G	< 0.01	–	–	–
	E340K	< 0.01	–	–	–

– : 結果は得られていない。

a) 全世界で収集された SARS-CoV-2 配列 (2021 年 9 月 2 日までの 2,620,237 件) に対する比率

b) 変異株における EC₅₀/参照株 [D614G 変異を有する SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1/2019 株) の S タンパク質を発現] における EC₅₀

c) 本邦未承認

3.1.3.4 Fc 領域のエフェクター機能についての検討 (CTD P 4.2.1.1.6)

抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性について、S タンパク質がコーティングされた蛍光標識ビーズと各抗体 [各抗体濃度 : 2.3~5,000 ng/mL (ヒト単球系 THP-1 細胞)、30.6~67,000 ng/mL (初代ヒト好中球)] の複合体を細胞に添加したときの貪食スコア¹¹⁾により検討された。チキサゲビマブ-WT 及びシルガビマブ-WT (単独及び併用) の ADCP 活性はいずれの細胞でも認められたものの、チキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) の ADCP 活性は、THP-1 細胞ではわずかであり、初代好中球では認められなかった。

抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性について、S タンパク質発現標的細胞に各抗体 (1.526~25,000 ng/mL) を添加後、初代ヒト NK 細胞と共培養したときの細胞溶解率により検討された。チキサゲビマブ-WT 及びシルガビマブ-WT (単独及び併用) の ADCC 活性は認められたものの、チキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) の ADCC 活性は認められなかった。

抗体依存性補体沈着 (ADCD) 活性について、S タンパク質がコーティングされたビーズと各抗体 (45.72~100,000 ng/mL) の複合体にモルモットの補体を添加したときの補体の沈着に基づき検討された。チキサゲビマブ-WT 及びシルガビマブ-WT (単独及び併用) の ADCD 活性は認められたものの、チキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) の ADCD 活性は認められなかった。

抗体依存性 NK 細胞活性 (ADNKA) について、S タンパク質がコーティングされたプレートに各抗体 (9.1449~20,000 ng/mL) を添加後、初代ヒト NK 細胞と共培養したときの CD107a、IFN- γ 又は macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β) の発現陽性細胞の割合により検討された。チキサゲビマブ-WT 及びシ

¹¹⁾ S タンパク質がコーティングされた蛍光標識ビーズを貪食した細胞の割合及び貪食の程度

ルガビマブ-WT (単独及び併用) の ADNKA は認められたものの、チキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) の ADNKA は認められなかった。

抗体依存性ウイルス感染増強媒介能 (ADEI) 活性について、S タンパク質発現シュードウイルス粒子と各抗体 (0.125~1 µg/mL) の複合体を Raji 細胞¹²⁾ に添加し、ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いて細胞内感染率により検討された。チキサゲビマブ-WT 及びシルガビマブ-WT (単独及び併用)、並びにチキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) のいずれにおいても細胞内感染はほとんど認められず、ADEI 活性は認められなかった。

3.1.4 *in vitro* 逃避変異発現の検討 (CTD P 4.2.1.1.7、参考 CTD P 4.3 : Nat Microbiol 2021; 10: 1233-44)

チキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) 存在下¹³⁾ で SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) を Vero E6 細胞に感染させ、10 回継代したときの培養上清中のウイルスを用いて、曝露した各抗体 (EC₅₀ の 10 倍の濃度) に対する感受性がプラークアッセイにより検討された。その結果、シルガビマブ単独存在下で継代したときのウイルスでのみプラークが形成され、S タンパク質の N74K (amino-terminal domain 内)、R346I (RBD 内) 及び S686G (S1/S2 furin cleavage site 内) の変異が特定された。

COV2-2196 及び COV2-2130 (単独及び併用、5 µg/mL) 存在下で SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) の S タンパク質遺伝子を挿入した水疱性口内炎ウイルス (組換えウイルス) を Vero E6 細胞に感染させ、細胞生存率が検討された。その結果、COV2-2130 単独存在下で培養した細胞でのみ生存率の低下が認められ、S タンパク質の K444E 及び K444R (RBD 内) の変異が特定された。

上記の逃避変異検出試験で特定されたアミノ変異を有する S タンパク質を発現させたシュードウイルス粒子又は S タンパク質を用いてチキサゲビマブ及びシルガビマブ (単独及び併用) の中和活性又は結合親和性が検討され、結果は表 13 及び表 14 のとおりであった。なお、シルガビマブの中和活性又は結合親和性の低下が認められたアミノ酸変異である R346I、K444E 及び K444R について、GISAID データベースから入手した SARS-CoV-2 の S タンパク質のアミノ酸配列 (8,556,065 件、2019 年 12 月 15 日~2022 年 4 月 18 日) に基づく出現頻度はそれぞれ 0.014、0.00035 及び 0.015%であった。

表 13 逃避変異として特定されたアミノ酸変異を有するシュードウイルス粒子に対する中和活性^{a)}

アミノ酸変異	中和活性の変化倍率 ^{b)}		
	チキサゲビマブ	シルガビマブ	チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用
N74K ^{c)}	—	—	—
R346I	0.89	> 200	0.93
S686G	1.26	0.72	1.18
K444E	0.45	> 200	0.78
K444R	0.99	> 200	2.18

—: 結果は得られていない。

a) Ad293-hACE2 細胞を用いて培養 48 時間後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより検討された。

b) 変異株における EC₅₀/参照株 [D614G 変異を有する SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) の S タンパク質を発現] における EC₅₀

c) シュードウイルス粒子の生成量が不十分であったため、試験が実施できなかった。

¹²⁾ ヒト B 細胞株、FcγRIIa を発現するが ACE2 は発現しない。

¹³⁾ 各抗体の SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) に対する中和活性の EC₅₀ 濃度 (7~17 ng/mL) から開始し、EC₉₀ 濃度 (12~36 ng/mL) まで漸増させた。

表 14 逃避変異として特定されたアミノ酸変異を有する S タンパク質に対する結合親和性^{a)}

アミノ酸変異	チキサゲビマブ		シルガビマブ	
	平衡解離定数 (K _D) (pmol/L)	変化倍率 ^{b)}	平衡解離定数 (K _D) (pmol/L)	変化倍率 ^{b)}
N74K	298	1.18	<1.00	1.00
R346I	166	0.66	7890	7890
S686G	180	0.71	<1.00	1
K444E	177	0.70	—	—
K444R	231	0.91	17000 ^{c)}	17000 ^{c)}

—：結合なし

a) バイオレイヤー干渉法により検討された。

b) アミノ酸変異導入 S タンパク質における K_D/参照 S タンパク質 [D614G 変異を追加した Hexapro スパイク配列 (Science 2020; 369: 1501-5)] における K_D

c) K_Dの算出に用いた非線形回帰曲線の形状によりシルガビマブと K444R 変異を有する S タンパク質との結合性が弱いことが示唆されたため、不正確な値

3.1.5 *in vivo* 抗ウイルス活性 (CTD P 4.2.1.1.8~11)

アカゲザル、カニクイザル及びシリアンハムスターにおいて、ウイルスの曝露前又は曝露後に各抗体を投与したときの抗ウイルス活性が検討され、その結果は表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15 *in vivo* における抗ウイルス活性（ウイルス曝露前投与）

動物種 (例数/群)	用法・用量 ^{a)} 、ウイルス曝露方法	主な結果の概要	添付資料 CTD
アカゲザル (雄雌計 3~4/群)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、100,000 PFU/個体) を気管内及び鼻腔内接種する 3 日前にチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用 (4、40 mg/kg)、チキサゲビマブ-YTE 及びシルガビマブ-YTE 併用 (4 mg/kg) 又は対照抗体 (ヒト IgG1κ、40 mg/kg) を静脈内投与	ウイルス RNA 量 (検体: 鼻腔スワブ及び気管支肺胞洗浄液 ^{b)}): 気管支肺胞洗浄液において、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群では、いずれの用量でもウイルス RNA が検出されなかった。鼻腔スワブにおいて、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群 (4 mg/kg) の 1/4 例にウイルス曝露 2 日後のみで検出されたが、対照抗体群と比較してウイルス RNA 量は低値であった。 チキサゲビマブ-YTE 及びシルガビマブ-YTE 併用群とチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群とでウイルス RNA 量の明確な差異は認められなかった。	4.2.1.1.8
カニクイザル (雄雌計 3/群)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、100,000 TCID ₅₀ /個体) を気管内及び鼻腔内接種する 3 日前にチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用 (0.04、0.4、4 mg/kg) 又は対照抗体 (ヒト IgG1κ、40 mg/kg) を静脈内投与	ウイルス RNA 量 (検体: 鼻腔スワブ及び気管支肺胞洗浄液 ^{c)}): 対照抗体群と比較して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群ではいずれの用量でも低値であり、用量依存的に減少する傾向が認められた。チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群 (4 mg/kg) ではウイルス RNA が検出されなかった。 肺の病理組織学的検査 ^{d)} (剖検日: ウイルス曝露 5 日後): 対照抗体群と比較して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群では全体的に炎症が軽度であった。チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群 (4 mg/kg) では、他のすべての投与群と比較して、肺実質及び気管支上皮の組織学的変化が軽度であった。	4.2.1.1.11
シリアンハムスター (雌計 10~11/群)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、100,000 PFU/個体) を鼻腔内接種する 1 日前にチキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM ^{e)} 併用 (0.002、0.02、0.2、2 mg) 又は対照抗体 (ヒト IgG1κ、2 mg) を腹腔内投与	体重 (ウイルス曝露 7 日後まで): 対照抗体群と比較して、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群では用量依存的に体重減少の抑制が認められた。 ウイルス RNA 量及びウイルス力価 (検体: 肺組織 ^{f)}): ウイルス曝露 3 日後において、対照抗体群と比較して、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群 (2 mg) でウイルス RNA 量の減少が認められ、ウイルス力価が検出限界未満となった。 肺の病理組織学的検査 ^{g)} (剖検日: ウイルス曝露 3 及び 7 日後): 対照抗体群と比較して、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群で用量依存的に病理学的病変スコアは低下した。	4.2.1.1.9

a) 併用時は合算の用量

b) 検体採取日: ウイルス曝露前、曝露 1、2、4、7、10 及び 14 日後

c) 検体採取日: ウイルス曝露前、曝露 1、2、4 及び 5 日後

d) SARS-CoV-2 感染と関連する炎症及び病理学的変化についてスコア化された。

e) げっ歯類では YTE 置換を有する IgG 抗体の消失が早い (J Immunol 2002; 169: 5171-80、J Biol Chem 2006; 281: 23514-24)、YTE 置換が導入された抗体は検討に用いられなかった。

f) 検体採取日: ウイルス曝露 3 及び 7 日後

g) SARS-CoV-2 感染と関連する各病理学的病変 (炎症、II 型肺胞細胞過形成、上皮壊死、フィブリン沈着及び出血、中隔の線維性変化) について、それぞれ 0~5 点でスコア化した合計値で評価された。

表 16 *in vivo* における抗ウイルス活性（ウイルス曝露後投与）

動物種 (例数/群)	用法・用量 ^{a)} 、ウイルス曝露方法	主な結果の概要	添付資料 CTD
アカゲザル (雄雌計 3~4/群)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、100,000PFU/個体) を気管内及び鼻腔内に接種し、1 日後にチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用 (40 mg/kg) 又は対照抗体 (ヒト IgG1κ、40 mg/kg) を静脈内投与	ウイルス RNA 量 (検体：鼻腔スワブ及び気管支肺胞洗浄液 ^{b)}) : チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群において、ウイルス曝露 2 日後のウイルス RNA 量は低下しなかったが、対照抗体群と比較して早期に低値となる傾向が認められた。	4.2.1.1.8
カニクイザル (雄雌計 3~4/群)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、100,000TCID ₅₀ /個体) を気管内及び鼻腔内接種し、1 日後にチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用 (40 mg/kg)、チキサゲビマブ-YTE 及びシルガビマブ-YTE 併用 (40 mg/kg) 又は対照抗体 (ヒト IgG1κ、40 mg/kg) を静脈内投与	ウイルス RNA 量 (検体：鼻腔スワブ及び気管支肺胞洗浄液 ^{c)}) : 対照抗体群と比較して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群では早期に低値となる傾向が認められた。 チキサゲビマブ-YTE 及びシルガビマブ-YTE 併用群とチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群とでウイルス RNA 量の明確な差異は認められなかった。 肺の病理組織学的検査 ^{d)} (剖検日：ウイルス曝露 5 日後) : 対照抗体群と比較して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群では全体的に炎症が軽度であった。チキサゲビマブ-YTE 及びシルガビマブ-YTE 併用群とチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群とで病理学的変化に明確な差異は認められなかった。	4.2.1.1.11
シリアンハムスター (雌計 10~11/群)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、100,000PFU/個体) を鼻腔内接種し、1 日後にチキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM ^{e)} 併用 (0.5、1.5、5 mg) 若しくは対照抗体 (ヒト IgG1κ、5 mg)、又は 2 日後にチキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM ^{e)} 併用 (5 mg) を腹腔内投与	体重 (ウイルス曝露 7 日後まで) : 対照抗体群と比較して、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群では、いずれの用量及び投与時点においても体重減少の抑制が認められた。 ウイルス RNA 量及びウイルス力価 (検体：肺組織 ^{f)}) : ウイルス曝露 1 日後の投与では、対照抗体群と比較してチキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群 (5 mg) で、ウイルス曝露 3 日後のウイルス RNA 量の減少が認められた。 ウイルス曝露 2 日後の投与では、対照抗体群と比較してチキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群のいずれの用量においても、ウイルス RNA 量の低下は認められなかった。 ウイルス曝露 3 日後において、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群のいずれの用量においても、ウイルス力価は検出限界未満となった。 肺の病理組織学的検査 ^{g)} (剖検日：ウイルス曝露 3 及び 7 日後) : ウイルス曝露 1 日後の投与では、ウイルス曝露 3 日後において、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群 (1.5 及び 5 mg 群) で、対照抗体群と比較して病理学的病変スコアは低下する傾向が認められた。また、ウイルス曝露 7 日後において、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群のいずれの用量においても、対照抗体群と比較して病理学的病変スコアは低下する傾向が認められた。 ウイルス曝露 2 日後の投与では、ウイルス曝露 7 日後において、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群のいずれの用量においても、対照抗体群と比較して病理学的病変スコアが低下する傾向が認められた。	4.2.1.1.10

a) 併用時は合算の用量

b) 検体採取日：ウイルス曝露前、曝露 1、2、4、7、10 及び 14 日後

c) 検体採取日：ウイルス曝露前、曝露 1、2、4 及び 5 日後

d) SARS-CoV-2 感染と関連する炎症及び病理学的変化についてスコア化された。

e) げっ歯類では YTE 置換を有する IgG 抗体の消失が早い (J Immunol 2002; 169: 5171-80、J Biol Chem 2006; 281: 23514-24)、YTE 置換が導入された抗体は検討に用いられなかった。

f) 検体採取日：ウイルス曝露 3 及び 7 日後

g) SARS-CoV-2 感染と関連する各病理学的病変 (炎症、II 型肺細細胞過形成、上皮壊死、フィブリン沈着及び出血、中隔の線維性変化) について、それぞれ 0~5 点でスコア化した合計値で評価された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ワクチン接種後の免疫応答に対する影響の検討 (CTD P 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)

マウス (雌 6 例/群) にチキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM¹⁴⁾ 併用 (5~400 µg)、チキサゲビマブ-WT 及びシルガビマブ-WT 併用 (400 µg) 又は対照抗体 (ヒト IgG1κ、400 µg) が腹腔内投与され、その 1 日後にアデノウイルスベクター-SARS-CoV-2 ワクチン (1.0×10⁸ IU/回) が 4 週間隔で 2 回筋肉内投与された。ワクチン初回接種の 4 週間後及び 2 回目接種の 2 週間後の血清中の S タンパク質又は RBD に結合するマウス抗体価が ELISA 法により、並びにワクチン初回接種の 2 週間後及び 2 回目接種の 2 週間後の *ex vivo* における S タンパク質抗原に対する CD8 陽性 T 細胞活性 (IFN γ 、IL-2 又は TNF α の発現) がフローサイトメトリー法により、それぞれ検討された。その結果、いずれについても、ワクチンの接種回数及び抗体の用量に関わらず、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群と対照抗体群、並びにチキサゲビマブ-WT 及びシルガビマブ-WT 併用群と対照抗体群で明確な差異は認められなかった。

カニクイザル (雄雌計 4~5 例/群) にチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用 (0.2~12 mg/kg) 又は対照抗体 (ヒト IgG1κ、12 mg/kg) が静脈内投与され、その 3 日後にアデノウイルスベクター-SARS-CoV-2 ワクチン (5.0×10¹⁰ IU/回) が 4 週間隔で 2 回筋肉内投与された。ワクチン初回接種の 4 週間後及び 2 回目接種の 4 週間後の血清中の S タンパク質又は RBD に結合するカニクイザル抗体価が ELISA 法により、並びにワクチン 2 回目接種の 4 週間後の *ex vivo* における S タンパク質抗原に対する CD8 陽性 T 細胞又は CD4 陽性 T 細胞活性 (IFN γ 、IL-2 又は TNF α の発現) がフローサイトメトリー法により、それぞれ検討された。その結果、ワクチン 2 回目接種後の RBD の抗体価について、対照抗体群と比較してチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群 (4 又は 12 mg/kg) でわずかに低値であったが、S タンパク質の抗体価については明確な差異は認められなかった。また、S タンパク質抗原に対する CD8 陽性 T 細胞又は CD4 陽性 T 細胞活性について、チキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群と対照抗体群、並びにチキサゲビマブ-WT 及びシルガビマブ-WT 併用群と対照抗体群で、いずれの用量においても明確な差異は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理はカニクイザルを用いた単回投与時の全身毒性試験 (5.1 参照) における一般状態観察等で評価され、申請者は、チキサゲビマブ及びシルガビマブの併用投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系への影響は認められていないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 SARS-CoV-2 に対する阻害活性について

申請者は、チキサゲビマブ及びシルガビマブの SARS-CoV-2 に対する阻害活性について、以下のよう

に説明している。
チキサゲビマブ及びシルガビマブは、SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD 上の ACE 結合部位と重複するエピトープに、各抗体が互いに競合することなく結合し、SARS-CoV-2 のヒト ACE2 への結合を阻害することで (3.1.1 参照)、SARS-CoV-2 に対する中和活性を示すと考えられた (3.1.3 参照)。

チキサゲビマブ及びシルガビマブは Fc 領域に TM 置換が導入されており、*in vitro* での検討において、Fc γ R 及び補体 C1q への結合親和性が低下又は消失し (3.1.2 参照)、ADCC、ADCP、ADCD 及び ADNKA

¹⁴⁾ げっ歯類では YTE 置換を有する IgG 抗体の消失が早いため (J Immunol. 2002; 169: 5171-80、J Biol Chem. 2006; 281: 23514-24)、YTE 置換が導入された抗体は検討に用いられなかった。

活性はほぼ認められなかった（3.1.3.4 参照）。また、*in vivo* での検討において、TM 置換を導入していないチキサゲビマブ-YTE 及びシルガビマブ-YTE 併用群と比較して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群での抗ウイルス活性は同程度であった（3.1.5 参照）。したがって、チキサゲビマブ及びシルガビマブの SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性に Fc 領域を介したエフェクター機能は寄与していないと考えられる。

機構は、チキサゲビマブ及びシルガビマブの SARS-CoV-2 に対する中和活性は示されており、薬理的観点から SARS-CoV-2 による感染症に対する効果は期待できるものと考ええる。

3.R.2 変異株に対する中和活性について

申請者は、チキサゲビマブ及びシルガビマブの変異株に対する中和活性について、以下のように説明している。

in vitro での検討結果（3.1.3.3 参照）を踏まえ、WHO によるギリシャ文字の呼称がある系統を含む検討された変異株に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用は中和活性を保持していると考ええる。そのうち、一部の Omicron 株に対しては、参照株と比較してチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性は低下したものの（3.1.3.3 参照）、EC₅₀ 値は算出されており、検討したすべての Omicron 株下位系統に対して *in vitro* では中和活性を保持していると考ええる。

機構は、以下のように考える。

Omicron 株を含む検討された変異株に対してチキサゲビマブ又はシルガビマブ併用による一定の中和活性は示されていると考ええるが、一部の Omicron 株に対するチキサゲビマブ又はシルガビマブ併用の中和活性は参照株と比較して低下したことを確認した。

また、新規変異株に対するチキサゲビマブ又はシルガビマブの中和活性の有無は、有効性に関する重要な情報であることから、製造販売後も引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

3.R.3 抗体依存性免疫増強（ADE）作用について

申請者は、チキサゲビマブ及びシルガビマブの ADE 作用について、以下のように説明している。

ウイルスに結合した抗体の Fc 領域と FcγR の結合により、FcγR 発現細胞へのウイルスの侵入が促進され、炎症反応が増強する可能性がある（ADE 作用）。*in vitro* において、チキサゲビマブ及びシルガビマブの FcγR への結合親和性は低いか全く認められず（3.1.2 参照）、Raji 細胞を用いた検討において ADE 作用を示唆する所見は認められなかった（3.1.3.4 参照）。また、カニクイザル用いたウイルス曝露前投与での検討又はシリアンハムスターを用いたウイルス曝露後投与での検討において、対照抗体群と比較して、完全な中和作用を示す用量未満のチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用群又はチキサゲビマブ-TM 及びシルガビマブ-TM 併用群で、感染又は疾患の増強作用は認められなかった（3.1.5 参照）。以上を踏まえ、チキサゲビマブ及びシルガビマブが ADE 作用を有する可能性は低いと考ええる。

機構は、臨床への外挿性は確立していないため結果の解釈には注意が必要であるが、非臨床薬理の観点から、チキサゲビマブ及びシルガビマブの ADE 作用を示唆する明らかな所見は認められていないと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サルにチキサゲビマブ及びシルガビマブを単独及び併用投与したときの PK が検討された。サル血清中のチキサゲビマブ及びシルガビマブ濃度は LC-MS/MS 法（定量下限：9.0 µg/mL）を用いて測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD P 4.2.3.1.1）

サルにチキサゲビマブ及びシルガビマブを併用により単回投与（静脈内又は筋肉内投与）したときの PK パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17 サルにチキサゲビマブ及びシルガビマブを併用により単回投与したときの PK パラメータ

用量 ^{b)} (mg/kg)	投与 経路	測定対象	雌雄	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	t _{1/2} (日)	AUC _{0-56day} (µg・日/mL)	V _d ^{a)} (mL/kg)	BA (%)
300/300	静脈内 ^{c)}	チキサゲビマブ	雄	5	7700±2300	0.04 [0.04, 0.06]	15.2, 21.2	78900, 92200	75.9, 83.6	—
			雌	5	7770±1890	0.04 [0.04, 0.06]	5.88, 18.1	67000, 87400	37.7, 77.7	—
		シルガビマブ	雄	5	8300±827	0.04 [0.04, 0.04]	19.0, 23.3	87800, 100000	80.6, 83.1	—
			雌	5	7090±621	0.06 [0.04, 0.06]	22.2, 22.3	95500, 105000	74.1, 81.6	—
75/75	筋肉内 ^{d)}	チキサゲビマブ	雄	2	883, 983	3, 3	—	28500, 29000	—	134
			雌	2	925, 1000	2, 2	—	17800, 24400	—	109
		シルガビマブ	雄	2	908, 1080	2, 3	—	31500, 31500	—	134
			雌	2	1000, 1040	2, 2	5.72, 20.3	20900, 25300	29.3, 73.2	92

平均値±標準偏差（2例の場合は個別値）、t_{max}は中央値〔範囲〕、BAは平均値、—：該当せず又は算出できず

a) 筋肉内投与時は、見かけの分布容積 (V_d/F) として記載、b) チキサゲビマブ/シルガビマブの各用量を示す、c) チキサゲビマブ及びシルガビマブはそれぞれ 15 分かけて逐次的に点滴投与された、d) チキサゲビマブ及びシルガビマブはそれぞれ異なる大腿部に筋肉内投与された。

4.2 分布

分布に関する試験は実施されておらず、申請者は以下のように説明している。

ヒトにチキサゲビマブ及びシルガビマブを併用により単回点滴静注したときのチキサゲビマブ及びシルガビマブの分布容積（6.2.1.2 参照）は、ヒトにおける血漿容積（約 3.5 L）より大きく、血漿を含む細胞外液量（約 14 L）より小さいことから、チキサゲビマブ及びシルガビマブは血管及び間質液に主に分布し、組織移行性は低いと考えられる。また、IgG はヒトにおいて血液胎盤関門を通過することが知られており（Clin Dev Immunol 2012; 2012: 985646）、IgG 製剤であるチキサゲビマブ及びシルガビマブも胎盤を通過する可能性がある¹⁵⁾。

4.3 代謝及び排泄

代謝及び排泄に関する試験は実施されておらず、申請者は以下のように説明している。

チキサゲビマブ及びシルガビマブはいずれも抗体製剤であり、タンパク分解経路等を介して小さなペプチド及び各アミノ酸に分解されると考えられることから、「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、代謝及び排泄に関する試験は実施していない。なお、ヒト IgG は乳汁移行することが知られており（Obstet Gynecol 2022; 139: 181-91）、IgG 製剤であるチキサゲビマブ及びシルガビマブも乳汁移行する可能性がある¹⁵⁾。

¹⁵⁾ チキサゲビマブ及びシルガビマブは、Fc 領域に YTE 置換及び TM 置換が導入されているが、当該置換による胎盤通過性及び乳汁移行性への影響は不明である。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本剤の臨床使用に際し、特段の問題は認められていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

チキサゲビマブ及びシルガビマブの毒性試験として、単回投与毒性試験及び組織交差反応性試験が実施された。チキサゲビマブ及びシルガビマブいずれも、外来性因子である SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD に特異的な結合能を有することから、動物に交差反応性を示す可能性は低いものの、非特異的な結合に伴う毒性発現、心血管系及び呼吸器系に対する影響、並びに筋肉内投与時の血中曝露量推定等を同時に評価する目的で、単回投与毒性試験の動物種はカニクイザルが選択された。

5.1 全身毒性評価

チキサゲビマブ及びシルガビマブを用いた静脈内及び筋肉内経路での単回投与時の全身毒性を評価する試験が実施され、300/300 mg/kg¹⁶⁾ で静脈内投与又は 75/75 mg/kg で筋肉内投与した場合、いずれも急性症状を含む全身毒性及び死亡例は認められず、概略の致死量は、静脈内投与で 300/300 mg/kg 超、筋肉内投与で 75/75 mg/kg 超、無毒性量は静脈内投与で 300/300 mg/kg、筋肉内投与で 75/75 mg/kg と判断された。静脈内投与で認められた血中グロブリン及び総タンパク質増加、アルブミン/グロブリン比低下について、病理組織学的変化等が認められていないことから、毒性と判断されていない。筋肉内投与時の無毒性量におけるチキサゲビマブ血中曝露量 (AUC_{0-28day}) は、雄で 18,700 µg・日/mL、雌で 17,000 µg・日/mL、シルガビマブ血中曝露量 (AUC_{0-28day}) は、雄で 20,700 µg・日/mL、雌で 18,800 µg・日/mL であり、日本人健康成人男性に 150/150 mg 単回筋肉内投与したときの血中曝露量 (AUC_{0-30day})¹⁷⁾ との安全域はチキサゲビマブで約 33 倍、シルガビマブで約 37 倍であった。

表 18 全身毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内 筋肉内	単回	【静脈内】 0 ^{a)} 、300/300 ^{b)} 【筋肉内】 0 ^{a)} 、75/75 ^{b)}	【静脈内】 300/300: 血中グロブリン及び総タンパク質増加、 アルブミン/グロブリン比低下 (雌雄) 【筋肉内】 75/75: なし	【静脈内】 300/300 ^{b)} 【筋肉内】 75/75 ^{b)}	P 4.2.3.1.1

a) 20 mmol/L ヒスチジン/ヒスチジン塩酸塩、240 mmol/L スクロース、0.04%ポリソルベート 80 (pH 6.0) 水溶液

b) チキサゲビマブ/シルガビマブの各用量を示す。

5.2 遺伝毒性試験

チキサゲビマブ及びシルガビマブはいずれも高分子タンパク質であり、核膜及びミトコンドリア膜を通過せず、DNA 及び核内の他の染色体物質と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

¹⁶⁾ チキサゲビマブ/シルガビマブの各用量を示す。以下、同様。

¹⁷⁾ 国内第 I 相試験 (D8850C00005 試験) における算術平均 (チキサゲビマブ: 564.7 µg・日/mL、シルガビマブ: 557.8 µg・日/mL)

5.3 がん原性試験

チキサゲビマブ及びシルガビマブはいずれも、外来性因子を標的とし、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.6.1 参照）から、がん原性の懸念は低いと判断され、がん原性試験は実施されていない。

5.4 生殖発生毒性試験

チキサゲビマブ及びシルガビマブはいずれも、外来性因子を標的とし、ヒト生殖組織と交差性を示さないこと（5.6.1 参照）から、生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.5 局所刺激性試験

チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用筋肉内投与時の局所刺激性は、単回投与時の全身毒性試験（5.1 参照）で評価され、局所刺激性は認められなかった。

5.6 その他の試験

5.6.1 組織交差反応性試験

チキサゲビマブ及びシルガビマブ単独及び併用について、ヒト及びカニクイザル正常組織並びにヒト胎児組織の凍結切片を用いて組織交差反応性が検討され、評価したすべての組織において交差性は認められなかった（表 19）。

表 19 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト及びカニクイザル正常組織	凍結組織切片に免疫組織学的染色法で、チキサゲビマブ及びシルガビマブ単独及び併用（0.5 及び 2 µg/mL） ^{a)} の組織結合能を評価	なし	P 4.2.3.7.7.1
ヒト胎児組織	凍結組織切片に免疫組織学的染色法で、チキサゲビマブ及びシルガビマブ単独及び併用（0.5 及び 2 µg/mL） ^{a)} の組織結合能を評価	なし	P 4.2.3.7.7.2

a) 併用はチキサゲビマブ及びシルガビマブの総濃度

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、チキサゲビマブ及びシルガビマブの筋肉内投与について特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本剤の開発過程において、原薬及び製剤の処方、製造所、製造スケール等が変更され、いずれの変更前後でも同等性及び同質性が確認されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

ヒト血清及び鼻腔液中のチキサゲビマブ及びシルガビマブ濃度は LC-MS/MS 法¹⁸⁾（定量下限：血清中 0.300 µg/mL、鼻腔液中 5 ng/mL）、ADA は電気化学発光法により測定された。

¹⁸⁾ チキサゲビマブ及びシルガビマブは分子量が大きく、LC-MS/MS 法により直接定量することはできないことから、タンパク分解処理後のチキサゲビマブ及びシルガビマブにおける特徴的なペプチド断片を、ヒト血清チキサゲビマブ及びシルガビマブ濃度の代替指標として LC-MS/MS 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

日本人又は外国人健康被験者を対象とした国内外第 I 相試験 (D8850C00001 試験及び D8850C00005 試験)、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又は SARS-CoV-2 の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる被験者を対象とした海外第 III 相試験 (PROVENT 試験)、SARS-CoV-2 感染者と接触した可能性があり、SARS-CoV-2 による感染症を発症するリスクがある被験者を対象とした海外第 III 相試験 (STORM CHASER 試験)、及び SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (TACKLE 試験) の成績、並びに PPK 解析結果が提出された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

6.2.1 第 I 相試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 [CTD P 5.3.4.1.1 : D8850C00005 試験<2021 年 3 月～継続中¹⁹⁾ (20■年■月データカットオフ) >]

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 30 例) を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 若しくは各 300 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射したとき、又は各 150 mg 若しくは各 500 mg を同時に単回点滴静注したときの投与後 31 日目までの PK データに基づく血清中 PK パラメータは、表 20 のとおりであった。なお、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 又は各 300 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射したときの絶対的バイオアベイラビリティは、チキサゲビマブでそれぞれ 63.2% 及び 57.8%、シルガビマブでそれぞれ 62.1% 及び 54.0% であった。

ADA について、チキサゲビマブ及びシルガビマブが投与された 30 例のうち、投与後 31 日目までに抗チキサゲビマブ抗体が陽性と判定された被験者は 6.7% (2/30 例、各 300 mg 筋肉内注射群 1 例、各 150 mg 点滴静注群 1 例) であり、抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された被験者は認められなかった。

表 20 日本人健康被験者にチキサゲビマブ及びシルガビマブを併用により単回投与したときの投与後 31 日目までの PK データに基づく血清中 PK パラメータ

投与経路	用量 ^{a)} (mg)	性別	例数	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	AUC _{0-30day} (µg・日/mL)
筋肉内	150/150	男性	6	チキサゲビマブ	21.1 (18.9)	14.0 [5.04, 14.0]	558 (17.6)
				シルガビマブ	21.3 (14.9)	14.0 [7.07, 14.1]	554 (13.9)
	300/300	男性	6	チキサゲビマブ	39.3 (36.4)	10.5 [5.04, 14.0]	1021 (34.7)
				シルガビマブ	37.9 (42.8)	14.0 [3.09, 30.1]	964 (43.0)
静脈内	150/150 ^{b)}	男性	6	チキサゲビマブ	53.6 (12.4)	0.33 [0.01, 0.33]	883 (9.71)
				シルガビマブ	52.8 (12.2)	0.33 [0.33, 0.33]	892 (8.28)
	150/150 ^{b)}	女性	6	チキサゲビマブ	60.5 (8.65)	0.01 [0.01, 0.33]	931 (4.20)
				シルガビマブ	59.9 (7.51)	0.01 [0.01, 0.33]	950 (10.3)
	500/500 ^{c)}	男性	6	チキサゲビマブ	172 (10.4)	0.02 [0.02, 0.33]	2842 (14.1)
				シルガビマブ	166 (8.63)	0.02 [0.02, 0.33]	2681 (12.4)

幾何平均 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]

a) チキサゲビマブ/シルガビマブの各用量を示す、b) チキサゲビマブ及びシルガビマブの総量が 20 mg/分で同時に点滴静注された、c) チキサゲビマブ及びシルガビマブの総量が 40 mg/分で同時に点滴静注された。

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD T 5.3.4.1.1 : D8850C00001 試験<2020 年 8 月～2021 年 10 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 50 例) を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射、各 150 mg、各 500 mg 若しくは各 1,500 mg を逐次的に単回点滴静注、又は各 1,500 mg を同時に単回点滴静注したときの血清中 PK パラメータは、表 21 のとおりであった。な

¹⁹⁾ 治験薬投与後 361 日目までの観察が継続中。

お、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射したとき、チキサゲビマブ及びシルガビマブの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 68.7%及び 65.0%であり、チキサゲビマブ及びシルガビマブ（合算）の鼻腔液／血清中濃度比²⁰⁾の中央値は 1.81%であった。

ADA について、チキサゲビマブ及びシルガビマブが投与された 50 例のうち、投与後 361 日目までに抗チキサゲビマブ抗体及び抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された被験者は、それぞれ 2.0%（1/50 例、各 150 mg 筋肉内注射群 1 例）及び 14.0%（7/50 例、各 150 mg 筋肉内注射群 4 例、各 150 mg 点滴静注群 3 例）であった。

表 21 外国人健康被験者にチキサゲビマブ及びシルガビマブを併用により単回投与したときの血清中 PK パラメータ

投与経路	用量 ^{a)} (mg)	例数	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	t _{1/2} (日)	AUC _{inf} (µg・日/mL)	V _{ss} (L)
筋肉内	150/150	10	チキサゲビマブ	16.5 (35.6)	14.0 [3.05, 30.0]	87.8 (14.6)	2526 (29.8)	—
			シルガビマブ	15.3 (38.5)	14.0 [3.05, 60.2]	79.8 (9.65)	2130 (31.3)	—
静脈内	150/150 ^{b)}	9	チキサゲビマブ	53.7 (10.2)	0.04 [0.02, 0.33]	87.0 (5.20)	3677 (13.8)	5.07±0.48
			シルガビマブ	51.7 (12.3)	0.02 [0.02, 0.96]	91.1 (9.15)	3276 (14.2)	5.69±0.47
	500/500 ^{b)}	9	チキサゲビマブ	162 (11.3)	0.04 [0.02, 0.05]	92.4 (17.2)	9893 (12.6)	6.52±0.97
			シルガビマブ	154 (14.7)	0.02 [0.02, 0.34]	83.1 (16.2)	9712 (11.7)	6.02±0.88
	1500/1500 ^{b)}	10	チキサゲビマブ	506 (10.5)	0.10 [0.06, 0.13]	91.3 (7.83)	31850 (10.9)	6.12±0.60
			シルガビマブ	466 (11.1)	0.06 [0.06, 0.33]	88.5 (9.09)	29860 (11.7)	6.31±0.67
	1500/1500 ^{c)}	10	チキサゲビマブ	448 (8.98)	0.05 [0.05, 0.05]	95.3 (11.1)	31850 (11.9)	6.37±0.69
			シルガビマブ	419 (11.6)	0.05 [0.05, 0.33]	87.2 (10.8)	30030 (11.8)	6.29±0.75

幾何平均（幾何 CV%）、t_{max} は中央値 [範囲]、V_{ss} は平均値±標準偏差、—：該当せず

a) チキサゲビマブ/シルガビマブの各用量を示す、b) チキサゲビマブ及びシルガビマブがそれぞれ最大 20 mg/分で逐次的に点滴静注された、c) チキサゲビマブ及びシルガビマブの総量が最大 50 mg/分で同時に点滴静注された

チキサゲビマブ及びシルガビマブ（合算）の血清中濃度と SARS-CoV-2 野生株（Bav/Pat1/2020 株）に対する 80%中和抗体価との回帰分析に基づき、投与後 8、31、61、91、151、211、271 及び 361 日目における *ex vivo* EC₈₀²¹⁾ は、それぞれ 30.6、35.3、27.7、34.6、36.5、26.0、37.2 及び 33.2 ng/mL と推定され、チキサゲビマブ及びシルガビマブの分子あたりの中和活性は時間とともに減衰しないことが示唆された。

6.2.2 第Ⅲ相試験

6.2.2.1 海外第Ⅲ相試験 [CTD P 5.3.5.1.1 : D8850C00002 (PROVENT) 試験<2020 年 11 月～継続中 (2021 年 6 月データカットオフ)>、CTD P 5.3.5.1.2 : D8850C00003 (STORM CHASER) 試験<2020 年 12 月～継続中 (2021 年 4 月データカットオフ)>]

18 歳以上の外国人被験者（SARS-CoV-2 による感染症を発症していない被験者）（PK 評価例数：PROVENT 試験 1,853 例、STORM CHASER 試験 198 例）を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射したときのチキサゲビマブ及びシルガビマブの血清中濃度は、表 22 のとおりであった。

²⁰⁾ 治験薬投与後 8 日目及び 31 日目におけるチキサゲビマブ及びシルガビマブの個別の鼻腔液／血清中濃度比から算出された。

²¹⁾ SARS-CoV-2 中和分析で得られた抗体価はウイルスの侵入を 80%阻害する最大希釈倍率の逆数であることから、チキサゲビマブ及びシルガビマブ（合算）の血清中濃度と SARS-CoV-2 に対する 80%中和抗体価の回帰直線の傾きの逆数は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ（合算）の EC₈₀ を反映している。

表 22 外国人被験者（SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者）にチキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射したときの血清中濃度

試験	測定時期	血清中濃度 (µg/mL)			
		例数	チキサゲビマブ	例数	シルガビマブ
PROVENT 試験	8 日目	1544	9.41 (93.3)	1544	9.03 (101)
	29 日目	1222	11.9 (65.4)	1222	11.3 (83.7)
	58 日目	1052	9.33 (71.9)	1049	8.92 (86.4)
	92 日目	647	7.32 (69.7)	646	7.00 (90.8)
	183 日目	35	4.03 (46.5)	35	3.65 (49.7)
STORM CHASER 試験	8 日目	104	9.02 (90.6)	104	9.21 (85.7)
	29 日目	126	11.3 (53.9)	126	11.1 (57.3)
	58 日目	12	13.1 (39.1)	12	11.7 (44.1)

幾何平均 (幾何 CV%)

ADA について、PROVENT 試験ではチキサゲビマブ及びシルガビマブが投与された 46 例のうち、投与後 58 日目までに抗チキサゲビマブ抗体及び抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された被験者は、それぞれ 0% (0/36 例) 及び 2.8% (1/36 例) であった。なお、STORM CHASER 試験での ADA に関するデータは提出されていない。

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 [CTD T 5.3.5.1.1 : D8851C00001 (TACKLE) 試験<2021 年 1 月～継続中 (2021 年 8 月データカットオフ) >]

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 (PK 評価例数 : 426 例) を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 300 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射したとき血清中 PK パラメータは、表 23 のとおりであった。

表 23 SARS-CoV-2 による感染症患者にチキサゲビマブ及びシルガビマブ各 300 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射したときの血清中 PK パラメータ

例数	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	AUC _{0-28day} (µg·日/mL)
144	チキサゲビマブ	21.9 (61.7)	14.9 [1.10, 86.0]	472 (70.0) ^{a)}
142	シルガビマブ	20.3 (63.6)	15.0 [1.10, 85.1]	434 (72.1) ^{b)}

幾何平均 (幾何 CV%)、t_{max} は中央値 [範囲]、a) 133 例、b) 132 例

ADA について、チキサゲビマブ及びシルガビマブが投与された 134 例のうち、投与後 85 日目までに抗チキサゲビマブ抗体及び抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された被験者は、それぞれ 1.8% (2/112 例) 及び 8.3% (10/121 例) であった。

6.2.3 PPK 解析 (CTD P 5.3.3.5)

海外第 I 相試験 (D8850C00001 試験)、海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (TACKLE 試験) から得られた健康被験者、SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者及び SARS-CoV-2 による感染症患者にチキサゲビマブ及びシルガビマブを併用により単回筋肉内注射又は単回点滴静注したときの PK データ (2,527 例、7,375 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.4.4) が実施された。

最終モデルは、筋肉内注射又は点滴静注による一次吸収及び一次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。チキサゲビマブ及びシルガビマブ (合算) の全身クリアランス (CL) に対しては体重及び糖尿病の罹患、中心コンパートメントの分布容積 (V_c) に対しては体重、糖尿病の罹患及

び性別、末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) 及びコンパートメント間クリアランス (Q) に対しては体重、筋肉内投与時の一次吸収速度定数 (K_a) に対しては性別及び年齢が共変量として選択された²²⁾。

最終モデルに基づき、チキサゲビマブ及びシルガビマブを単回筋肉内注射したときのチキサゲビマブ及びシルガビマブ (合算) の PK に対する各共変量の影響が検討されたものの、いずれの共変量においても臨床的に意義のある PK の変動は認められなかった。

最終モデルを用いて予測された、成人集団 (体重: 36~177 kg)²³⁾ に対する小児集団 (体重: 40~95 kg)²⁴⁾ におけるチキサゲビマブ及びシルガビマブ (合算) の $AUC_{0-3\text{month}}$ 比及び $AUC_{0-9\text{month}}$ 比の中央値 [90 パーセンタイル区間]²⁵⁾ は、それぞれ 1.09 [1.04, 1.15] 及び 1.08 [1.04, 1.16] であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 チキサゲビマブ及びシルガビマブの PK の民族差について

申請者は、チキサゲビマブ及びシルガビマブの日本人と外国人の PK の差異について、以下のように説明している。

日本人健康被験者 (D8850C00005 試験、6.2.1.1 参照) 及び外国人健康被験者 (D8850C00001 試験、6.2.1.2 参照) にチキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射、又は各 150 mg 若しくは各 500 mg を単回点滴静注したとき、投与後 31 日目までの PK データに基づく血清中 PK パラメータは表 24 のとおりであった。 C_{\max} 及び $AUC_{0-30\text{day}}$ の幾何平均は、外国人と比較して日本人で筋肉内注射時に 1.3~1.4 倍、点滴静注時に 1.1~1.2 倍高値を示したが、これは日本人と外国人の体重差²⁶⁾ が要因の一つと考える。

²²⁾ CL に対して慢性肝疾患の有無、慢性腎臓病の有無、慢性閉塞性肺疾患の有無、免疫不全又は免疫抑制剤の使用の有無、SARS-CoV-2 による感染症の有無、心血管系疾患の有無、臨床試験、年齢 (連続変数)、年齢 (65 歳以上又は 65 歳未満)、人種、民族、性別、AST、ALT、ビリルビン、ベースライン時の血清アルブミン、eGFR、糖尿病の有無、心血管系疾患 (高血圧も含む) の有無、使用した原薬 [製法 2 又は製法 3 (2.1.4 参照)]、SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴の有無、 V_c に対して年齢 (連続変数)、年齢 (65 歳以上又は 65 歳未満)、人種、民族、性別、糖尿病の有無、心血管系疾患 (高血圧も含む) の有無、 V_p に対して年齢 (連続変数)、年齢 (65 歳以上又は 65 歳未満)、人種、民族、性別、 K_a に対して BMI (30 kg/m^2 未満又は 30 kg/m^2 以上)、年齢 (連続変数)、年齢 (65 歳以上又は 65 歳未満)、人種、民族、性別が共変量として検討された。なお、CL、 V_c 、 V_p 及び Q に対しては、基本モデルの一部として体重が共変量として組み込まれた。

²³⁾ PPK モデルの構築に使用されたすべての被験者 (2,527 例) における体重の分布を成人集団における体重分布として扱った。

²⁴⁾ PPK モデルの構築に使用されたすべての被験者 (2,527 例) のうち、米国疾病対策予防センター (CDC) が公表している小児 (男性) の体重の成長曲線 [<https://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1clinical/cj41c021.pdf> (最終確認日: 2022 年 7 月 5 日)] における 12 歳の中央値 (40 kg) と 18 歳の 95 パーセンタイル値 (95 kg) の範囲内であった 1,900 例の体重の分布を小児集団における体重分布として扱った。

²⁵⁾ 脚注 23) 及び 24) に示す成人集団 (2,527 例) 及び小児集団 (1,900 例) のデータセットを用いて、それぞれ計 10 回、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 単回筋肉内注射したときのチキサゲビマブ及びシルガビマブ (合算) の血清中濃度を予測したときの成人集団に対する小児集団の $AUC_{0-3\text{month}}$ 比及び $AUC_{0-9\text{month}}$ 比の中央値 [90 パーセンタイル区間]

²⁶⁾ 日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (D8850C00005 試験) 又は外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 (D8850C00001 試験) のチキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg IM 群、各 150 mg IV 群及び各 500 mg IV 群の平均体重は、国内第 I 相試験 (D8850C00005 試験) でそれぞれ 66.3、60.3 及び 65.5 kg、海外第 I 相試験 (D8850C00001 試験) でそれぞれ 75.5、72.2 及び 74.3 kg であった。

表 24 日本人及び外国人健康被験者にチキサゲビマブ及びシルガビマブを併用により
単回筋肉内注射又は単回点滴静注したときの PK パラメータ

投与経路	用量 ^{a)} (mg)	人種	例数	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-30day} (µg・日/mL)	
				チキサゲビマブ	シルガビマブ	チキサゲビマブ	シルガビマブ
筋肉内	150/150	日本人	6	21.1 (18.9)	21.3 (14.9)	558 (17.6)	554 (13.9)
		外国人	10	16.5 (35.6)	15.3 (38.5)	421 (42.2)	390 (42.0)
静脈内	150/150 ^{b)}	日本人	12	57.0 (12.0)	56.2 (11.7)	907 (7.66)	920 (9.49)
		外国人	10	52.7 (11.5)	50.1 (15.3)	812 (12.2)	775 (15.1)
	500/500 ^{b)}	日本人	6	172 (10.4)	166 (8.63)	2842 (14.1)	2681 (12.4)
		外国人	10	162 (11.3)	154 (14.7)	2361 (13.3)	2339 (13.3)

幾何平均 (幾何 CV%)

a) チキサゲビマブ/シルガビマブの各用量を示す、b) チキサゲビマブ及びシルガビマブの総量が 20 mg/分で同時に点滴静注された。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 成人における用法・用量の設定根拠について

6.R.2.1 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制効果の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制効果の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験) における用法・用量をチキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 単回筋肉内注射と設定した根拠について、以下のように説明している。

- チキサゲビマブ及びシルガビマブは、いずれも SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD に互いに競合することなく結合し、*in vitro* において同程度の中和活性を示す (3.1.3.1 参照) ことから、1:1 の割合で投与することが適切と考えた。
- 海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験) の用法・用量について、チキサゲビマブ及びシルガビマブ (合算) の肺 ELF への移行率を 1% と仮定し、肺 ELF 中の薬物濃度が SARS-CoV-2 野生株 (USA-WA1/2020 株) に対する *in vitro* EC₈₀ (40 又は 104 ng/mL)²⁷⁾ を十分な期間上回る用法・用量として、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 単回筋肉内注射と設定した。
- その後、以下の検討を行うことで、海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験) において設定した用法・用量の適切性を確認した。
 - 海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験) の用法・用量設定後、SARS-CoV-2 ウイルス量の増加とそれに伴う発症を抑制するために重要な標的組織は上気道と考えたことから、新たに得られたチキサゲビマブ及びシルガビマブ (合算) の鼻腔液/血清中濃度比 (1.81%、6.2.1.2 参照) と *in vitro* EC₈₀ (40 ng/mL) を考慮し、上気道へのウイルス侵入を 80% 阻害するためのチキサゲビマブ及びシルガビマブ (合算) の野生株に対する最小有効血清中濃度は 2.2 µg/mL と推定した。
 - PPK 解析の最終モデル (6.2.3 参照) を用いて、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 単回筋肉内注射後の血清中濃度を予測²⁸⁾ した結果、全集団において野生株に対する最小有効血清中濃度 (2.2 µg/mL) を投与後 6 カ月以上上回ることが予測された。また、最小有効血清中濃度 (2.2 µg/mL) への到達時間は、90% 以上の集団で投与後 36 時間以内であると予測された。

²⁷⁾ Hill 係数を 1 と仮定した式 (EC₈₀=EC₅₀×4) を用いて、*in vitro* EC₅₀ [マイクロ中和分析法 (10 ng/mL、3.1.3.1 参照) 及びフォーカス減少中和試験 (26 ng/mL)] に基づき算出された。

²⁸⁾ PPK モデル (6.2.3 参照) の構築に使用されたすべての被験者 (2,527 例) を含むデータセットを用いて、計 10 回、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 単回筋肉内注射したときの個々のチキサゲビマブ及びシルガビマブ (合算) の血清中濃度推移が予測された。

6.R.2.2 SARS-CoV-2による感染症の治療効果の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、SARS-CoV-2による感染症の治療効果の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE試験）における用法・用量をチキサゲビマブ及びシルガビマブ各 300 mg 単回筋肉内注射と設定した根拠について、以下のように説明している。

- SARS-CoV-2による感染症の治療においては、症状発現後、可能な限り速やかに本剤を投与し、チキサゲビマブ及びシルガビマブ（合算）の肺 ELF における濃度を SARS-CoV-2 野生株（USA-WA1/2020 株）に対する *in vitro* EC₈₀（40 ng/mL）に速やかに到達させ、治療期間にわたり当該濃度を維持することが重要と考えたこと等から、国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE試験）の用法・用量は、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制効果の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験（PROVENT試験及びSTORM CHASER試験）よりも高用量であるチキサゲビマブ及びシルガビマブを各 300 mg 単回筋肉内注射すると設定した。
- その後、以下の検討を行うことで、国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE試験）において設定した用法・用量の適切性を確認した。
 - 国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE試験）の用法・用量設定後、SARS-CoV-2感染症の治療において重要な標的組織は下気道と考えたことから、他のモノクローナル抗体における下気道／血清中濃度比（6.5%：Clin Pharmacol Ther 2022; 111: 595-604、12%：Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e00350-19）と *in vitro* EC₈₀（40 ng/mL）を考慮し、下気道へのウイルス侵入を 80%阻害するためのチキサゲビマブ及びシルガビマブ（合算）の野生株に対する最小有効血清中濃度はそれぞれ 0.615 µg/mL（下気道移行率 6.5%）及び 0.333 µg/mL（下気道移行率 12%）と推定した。
 - PPK 解析の最終モデル（6.2.3 参照）を用いて、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 又は各 300 mg 単回筋肉内注射後の血清中濃度を予測²⁹⁾し、最小有効血清中濃度（0.615 及び 0.333 µg/mL）への到達時間を推定したところ、表 25 のとおりであった。また、いずれの用量においても、すべての被験者で野生株に対する最小有効血清中濃度（0.615 及び 0.333 µg/mL）を投与後 28 日間以上上回る事が予測された。

表 25 チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 又は各 300 mg 単回筋肉内注射後、SARS-CoV-2 野生株に対する最小有効血清中濃度に 50%以上及び 90%以上の集団が到達する時間

用量	最小有効血清中濃度：0.615 µg/mL (下気道移行率：6.5%)		最小有効血清中濃度：0.333 µg/mL (下気道移行率：12%)	
	50%の集団の 到達時間 (h)	90%の集団の 到達時間 (h)	50%の集団の 到達時間 (h)	90%の集団の 到達時間 (h)
各 150 mg	1.92	6.72	1.44	3.36
各 300 mg	0.96	3.36	0.48	1.92

機構は、以下のように考える。

6.R.2.1 及び 6.R.2.2 における申請者の説明を踏まえ、第Ⅲ相試験（PROVENT試験、STORM CHASER試験及びTACKLE試験）計画時における本剤の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学的観点から一定の理解は可能である。なお、SARS-CoV-2による感染症の治療及びその発症抑制に係る本剤の用法・

²⁹⁾ PPK モデル（6.2.3 参照）の構築に使用されたすべての被験者（2,527 例）を含むデータセットを用いて、計 10 回、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 又は各 300 mg 単回筋肉内注射したときの個々のチキサゲビマブ及びシルガビマブ（合算）の血清中濃度推移が予測された。

用量の適切性については、第Ⅲ相試験（PROVENT 試験、STORM CHASER 試験及び TACKLE 試験）における本剤の有効性及び安全性を踏まえて 7.R.5 で議論する。

6.R.3 小児における用法・用量の設定根拠について

申請者は、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における申請用法・用量を成人と同様に設定した理由を以下のとおり説明している。

小児におけるチキサゲビマブ及びシルガビマブの PK データは得られていないものの、PPK モデルに基づく検討の結果、12 歳以上かつ 40 kg 以上の小児では、成人と同程度の曝露量が得られると推定されたこと（6.2.3 参照）、チキサゲビマブ及びシルガビマブはいずれも外来性因子である SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD に特異的な結合能を有し、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.6.1 参照）を踏まえ、成人とは異なる安全性及び有効性の懸念は想定されないと考えた。また、海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験）において、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 150 mg 単回筋肉内注射された被験者の体重（中央値 [最小値, 最大値]、以下、同様）は、PROVENT 試験で 82.3 [36.0, 216.0] kg、STORMCHASER 試験で 81.0 [41.7, 194.1] kg、国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験）において、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 300 mg 単回筋肉内注射された被験者の体重は 78.4 [45.0, 160.0] kg であり、申請用法・用量を体重 40 kg 付近の被験者に投与したときの安全性が確認されていること（7.2.3 参照）、国内第Ⅰ相試験（D8850C00005 試験）及び海外第Ⅰ相試験（D8850C00001 試験）では申請用法・用量よりも高用量を単回点滴静注したときの安全性及び忍容性が確認されていること（7.1.1 及び 7.1.2 参照）を踏まえると、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児において成人と同一の用法・用量とすることは可能であると考えた。

なお、現在、在胎週数 29 週以上かつ 18 歳未満の小児を対象とした海外第Ⅰ相試験（D8850C00006 試験）³⁰⁾ 及び中等度以上の免疫不全状態にある又は免疫抑制剤の投与により SARS-CoV-2 ワクチンに対して適切な免疫応答を有さない成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児を対象とした海外第Ⅱ相試験（D8850C00010 試験）³¹⁾ を実施中である。

機構は、以下のように考える。

現時点で小児における臨床試験成績は得られていないものの、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児において成人と同一の用法・用量とすることで特段の安全性及び有効性上の懸念が生じる可能性が低いとする申請者の説明は一定の理解ができ、SARS-CoV-2 による感染症の拡大状況も踏まえると、小児患者に対して当該用法・用量を設定することは許容可能と考える。なお、欧米では SARS-CoV-2 による感染症の曝露前予防に対する使用許可又は承認が得られており、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対し

³⁰⁾ D8850C00006 試験は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用時の PK 及び安全性の検討を目的とした非盲検試験であり、以下のコホートが設定されており、すべてのコホートをあわせて 100 例の被験者の組入れが予定されている。

- コホート 1：SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者に対し、体重に応じて、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 30～300 mg を単回筋肉内注射又はチキサゲビマブ及びシルガビマブ各 25～220 mg を単回点滴静注する。
- コホート 2：軽度又は中等度の SARS-CoV-2 による感染症患者に対し、体重に応じて、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 30～300 mg を単回筋肉内注射又はチキサゲビマブ及びシルガビマブ各 25～220 mg を単回点滴静注する。
- コホート 3：重度の SARS-CoV-2 による感染症患者に対し、体重に応じて、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 30～300 mg を単回点滴静注する。

³¹⁾ D8850C00010 試験は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用時の安全性及び免疫原性の検討を目的とした非盲検試験であり、以下の群が設定されている。

- A 群（100 例）：チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 300 mg を筋肉内注射し、以降 12 カ月間、3 カ月毎に各 150 mg を筋肉内に投与する。
- B 群（100 例）：チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 600 mg を点滴静注し、以降 12 カ月間、6 カ月毎に各 300 mg を筋肉内に投与する。

て、成人と同じ用法・用量が設定されている。

ただし、実施中の D8850C00006 試験及び D8850C00010 試験の成績も含め、小児における本剤投与時の安全性情報については製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

6.R.4 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA がチキサゲビマブ及びシルガビマブの PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (D8850C00005 試験) で抗チキサゲビマブ抗体が陽性と判定された 2 例 (6.2.1.1 参照) について、それぞれベースライン時 (1 例) 及び治験薬投与後 7 日目 (1 例) で陽性と判定された。いずれも ADA 抗体価は陰性 [検出下限 (80) 未満] であった。

海外第 I 相試験 (D8850C00001 試験) で抗チキサゲビマブ抗体及び抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された 1 例及び 7 例 (6.2.1.2 参照) について、いずれも最終測定時点 (治験薬投与後 361 日目) で陽性と判定された。このうち、抗チキサゲビマブ抗体及び抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された 1 例及び抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された 1 例の ADA 抗体価は検出下限 (抗チキサゲビマブ抗体 : 80、抗シルガビマブ抗体 : 40) と同程度であった。抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された 5 例の ADA 抗体価は陰性 [検出下限 (40) 未満] であった。

海外第 III 相試験 (PROVENT 試験) で抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された 1 例 (6.2.2.1 参照) について、ベースライン時で陽性と判定され、ADA 抗体価は 640 であった。

国際共同第 III 相試験 (TACKLE 試験) で抗チキサゲビマブ抗体及び抗シルガビマブ抗体が陽性と判定された 2 例及び 10 例 (6.2.2.2 参照) について、抗チキサゲビマブ抗体は治験薬投与後 85 日目 (2 例) で、抗シルガビマブ抗体はベースライン時 (1 例)、治験薬投与後 29 日目 (3 例) 及び 85 日目 (9 例) で陽性と判定され、ADA 抗体価は抗チキサゲビマブ抗体で 160.0 及び 160.0 (個別値)、抗シルガビマブ抗体で 80.0 [40.0, 320] (中央値 [範囲]) であった。また、ADA がチキサゲビマブ及びシルガビマブの PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下の点が確認された。

- ADA 陽性例における血清中チキサゲビマブ又はシルガビマブ濃度の推移は、ADA 陰性例における血清中濃度推移の範囲内であった。
- 本剤群において主要評価項目のイベント³²⁾が認められた 18 例のうち 2 例で ADA が評価され、うち 1 例で抗シルガビマブ抗体が陽性と判定されたが、陽性と判定された時点はベースラインであり、ADA 抗体価は検出下限 (40) であった。
- 心臓性及び非心臓性血栓症の重篤な有害事象を発現した 5 例のうち 1 例で ADA が評価され、抗チキサゲビマブ抗体及び抗シルガビマブ抗体は陰性であった。また、注射部位反応が発現した 14 例のうち 3 例で ADA が評価され、抗チキサゲビマブ抗体及び抗シルガビマブ抗体は陰性であった。なお、アナフィラキシー又は他の重篤な過敏症反応の発現は認められなかった。

以上より、臨床試験において ADA の発現が認められているものの、ADA がチキサゲビマブ及びシルガビマブの PK、有効性及び安全性に及ぼす明らかな影響は確認されていないと考える。

³²⁾ 治験薬投与後 29 日目までの SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は理由を問わない死亡

機構は、申請者の説明について受入れ可能と考えるものの、実施中の臨床試験におけるデータも含め、製造販売後において引き続き ADA に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 26 に示す臨床成績が提出された。

表 26 臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	D8850C00005 試験	I	健康成人	<コホート 1> ①6 例 ②2 例 <コホート 2> ①6 例 ②2 例 <コホート 3 ^{a)} > ①12 例 ②4 例 <コホート 4> ①6 例 ②2 例	<コホート 1> ①各 150 mg IM 群：チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射 ②プラセボ群：プラセボを臀部に単回筋肉内注射 <コホート 2> ①各 300 mg IM 群：チキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射 ②プラセボ群：プラセボを臀部に単回筋肉内注射 <コホート 3 ^{a)} > ①各 150 mg IV 群：チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を同時に単回点滴静注 ②プラセボ群：プラセボを単回点滴静注 <コホート 4> ①各 500 mg IV 群：チキサゲビマブ 500 mg 及びシルガビマブ 500 mg を同時に単回点滴静注 ②プラセボ群：プラセボを単回点滴静注	安全性 PK
評価	海外	D8850C00001 試験	I	健康成人	<コホート 1a> ①10 例 ②2 例 <コホート 1b> ①10 例 ②2 例 <コホート 2> ③10 例 ④2 例 <コホート 3> ①10 例 ②2 例 <コホート 4> ①10 例 ②2 例	<コホート 1a> ①各 150 mg IM 群：チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射 ②プラセボ群：プラセボを臀部に単回筋肉内注射 <コホート 1b> ①各 150 mg IV 群：チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を逐次的に単回点滴静注 ②プラセボ群：プラセボを単回点滴静注 <コホート 2> ①各 500 mg IV 群：チキサゲビマブ 500 mg 及びシルガビマブ 500 mg を逐次的に単回点滴静注 ②プラセボ群：プラセボを単回点滴静注 <コホート 3> ①各 1,500 mg IV (逐次) 群：チキサゲビマブ 1,500 mg 及びシルガビマブ 1,500 mg を逐次的に単回点滴静注 ②プラセボ群：プラセボを単回点滴静注 <コホート 4> ①各 1,500 mg IV (同時) 群：チキサゲビマブ 1,500 mg 及びシルガビマブ 1,500 mg を同時に単回点滴静注 ②プラセボ群：プラセボを単回点滴静注	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	海外	D8850C00002 (PROVENT) 試験	III	SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又は SARS-CoV-2 の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる者 (曝露前投与)	①3,500 例 ②1,754 例	①本剤群：チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射 ②プラセボ群：プラセボを臀部に単回筋肉内注射	有効性 安全性 PK
評価	海外	D8850C00003 (STORM CHASER) 試験	III	SARS-CoV-2 感染者と接触した可能性があり、SARS-CoV-2 による感染症を発症するリスクがある者 (曝露後投与)	①756 例 ②375 例	①本剤群：チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射 ②プラセボ群：プラセボを臀部に単回筋肉内注射	有効性 安全性 PK
評価	国際共同	D8851C00001 (TACKLE) 試験	III	SARS-CoV-2 による感染症患者	①456 例 ②454 例	①本剤群：チキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg を逐次的に臀部に単回筋肉内注射 ②プラセボ群：プラセボを臀部に単回筋肉内注射	有効性 安全性 PK

a) 男性又は女性を対象とした 2 つのサブコホートから構成され、それぞれ 8 例 (各 150 mg IV 群 6 例、プラセボ群 2 例) が登録された。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 [CTD P 5.3.4.1.1 : D8850C00005 試験<2021 年 3 月～継続中³³⁾ (20■年■月データカットオフ) >]

18 歳以上の日本人健康被験者を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与時の安全性等を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 27 のとおりとされた。

表 27 国内第 I 相試験の用法・用量

コホート	投与群	用法・用量
コホート 1	各 150 mg IM 群	チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を単回筋肉内注射 [チキサゲビマブ (100 mg/mL) 及びシルガビマブ (100 mg/mL) は混合せず、それぞれ 1.5 mL を左右の臀部に逐次的に投与]
	プラセボ群	プラセボを臀部に単回筋肉内注射
コホート 2	各 300 mg IM 群	チキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg を単回筋肉内注射 [チキサゲビマブ (100 mg/mL) 及びシルガビマブ (100 mg/mL) は混合せず、それぞれ 3.0 mL を左右の臀部に逐次的に投与]
	プラセボ群	プラセボを臀部に単回筋肉内注射
コホート 3	各 150 mg IV 群	チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を同時に 20 mg/分で単回点滴静注
	プラセボ群	プラセボを単回点滴静注
コホート 4	各 500 mg IV 群	チキサゲビマブ 500 mg 及びシルガビマブ 500 mg を同時に 40 mg/分で単回点滴静注
	プラセボ群	プラセボを単回点滴静注

無作為化され治験薬が投与された 40 例 (コホート 1、2 及び 4 : 本剤群各 6 例、プラセボ群各 2 例、コホート 3 : 本剤群 12 例、プラセボ群 4 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、投与後 31 日目までに、有害事象は各 150 mg IM 群 1 例 (頭痛)、各 150 mg IV 群 1 例 (頭痛)、プラセボ群 (全コホート併合) 1 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) に認められ、各 150 mg IM 群 1 例 (頭痛) は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

³³⁾ 治験薬投与後 361 日目までの観察が継続中。

7.1.2 海外第 I 相試験 (CTD T 5.3.4.1.1 : D8850C00001 試験<2020 年 8 月~2021 年 10 月>)

18 歳以上の外国人健康被験者を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与時の安全性等を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が、英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 28 のとおりとされた。

表 28 海外第 I 相試験の用法・用量

コホート	投与群	用法・用量
コホート 1a	各 150 mg IM 群	チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を単回筋肉内注射 [チキサゲビマブ (100 mg/mL) 及びシルガビマブ (100 mg/mL) は混合せず、それぞれ 1.5 mL を左右の臀部に逐次的に投与]
	プラセボ群	プラセボを臀部に単回筋肉内注射
コホート 1b	各 150 mg IV 群	チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を逐次的に最大 20 mg/分で単回点滴静注
	プラセボ群	プラセボを単回点滴静注
コホート 2	各 500 mg IV 群	チキサゲビマブ 500 mg 及びシルガビマブ 500 mg を逐次的に最大 20 mg/分で単回点滴静注
	プラセボ群	プラセボを単回点滴静注
コホート 3	各 1,500 mg IV (逐次) 群	チキサゲビマブ 1,500 mg 及びシルガビマブ 1,500 mg を逐次的に最大 20 mg/分で単回点滴静注
	プラセボ群	プラセボを単回点滴静注
コホート 4	各 1,500 mg IV (同時) 群	チキサゲビマブ 1,500 mg 及びシルガビマブ 1,500 mg を同時に最大 50 mg/分で単回点滴静注
	プラセボ群	プラセボを単回点滴静注

無作為化され治験薬が投与された 60 例 (コホート 1a~4 : 本剤群各 10 例、プラセボ群各 2 例) が安全性解析対象集団とされた。なお、各 500 mg IV 群 1 例及びプラセボ群 1 例が治験薬投与後に同意撤回により中止した。

安全性について、投与後 361 日目までに、有害事象は各 150 mg IM 群 2 例 [上咽頭炎、コロナウイルス感染及び記憶障害各 1 例 (重複あり)]、各 150 mg IV 群 5 例 [頭痛、腹部膨満及び腹痛各 2 例、下痢、活力増進、リンパ節炎、倦怠感、爪感染、悪心、四肢痛、振戦及び尿路感染各 1 例 (重複あり)]、各 500 mg IV 群 6 例 [頭痛及び歯痛各 2 例、背部痛、下痢、疲労、筋肉痛、上咽頭炎、腹部不快感、適用部位刺激感、靭帯捻挫及び歯修復各 1 例 (重複あり)]、各 1,500 mg IV (逐次) 群 7 例 [頭痛 3 例、背部痛、筋肉痛、関節痛、便秘、重度月経出血、鼻閉、口腔ヘルペス、鼻漏、肩回旋筋腱板症候群、季節性アレルギー及び歯感染各 1 例 (重複あり)]、各 1,500 mg IV (同時) 群 6 例 [疲労 2 例、背部痛、下痢、COVID-19、浮動性めまい、感覚鈍麻、肉離れ、筋骨格不快感及び粘液様嚢胞各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 (全コホート併合) 8 例 [頭痛及び口腔咽頭痛各 2 例、背部痛、鼻閉、尿路感染、月経困難症、損傷、動悸、錯感覚、血管穿刺部位疼痛、硝子体浮遊物及び外陰部膣カンジダ症各 1 例 (重複あり)] に認められ、各 150 mg IM 群 1 例 (記憶障害)、各 150 mg IV 群 2 例 [振戦、頭痛及びリンパ節炎各 1 例 (重複あり)]、各 500 mg IV 群 2 例 (疲労及び筋肉痛各 1 例)、各 1,500 mg IV (逐次) 群 2 例 [頭痛 2 例及び関節痛 1 例 (重複あり)]、各 1,500 mg IV (同時) 群 1 例 (疲労)、プラセボ群 (全コホート併合) 2 例 (頭痛及び錯感覚各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されず、いずれも転帰は回復であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第三相試験

7.2.1 海外第三相試験 [CTD P 5.3.5.1.1 : D8850C00002 (PROVENT) 試験<2020年11月～継続中(2021年5月、6月、8月データカットオフ)>]

SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又は SARS-CoV-2 の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる 18 歳以上の被験者 [目標例数 5,150 例 (本剤群 3,433 例、プラセボ群 1,717 例)³⁴⁾] を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与時 (感染源への曝露前投与) の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、英国、ベルギー、フランス及びスペインの 5 カ国 87 施設で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 29 のとおりであった。

表 29 主な選択・除外基準

選択基準	1. 以下のいずれかに該当する (a) 以下の要因を有するワクチンの効果が不十分と考えられる又は接種が推奨されない者 <ul style="list-style-type: none"> • 60 歳以上 • 肥満 (BMI 30 kg/m² 以上) • うっ血性心不全 • 慢性閉塞性肺疾患 • 慢性腎臓病 (GFR 30 mL/分/1.73 m² 未満) • 慢性肝疾患 • 免疫抑制状態 (固形臓器移植、血液又は骨髄移植、免疫不全症、HIV、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤の使用) • 既承認のワクチンに対して重度の有害事象又は重篤な有害事象の既往歴がある (b) 以下に該当する SARS-CoV-2 感染リスクが高い場所又は状況に置かれる者 <ul style="list-style-type: none"> • 長期療養施設 (高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等) の職員を含む医療従事者 • SARS-CoV-2 感染リスクの高い業種に従事する者 (食肉加工工場等) • 混雑した環境 (兵舎、軍用艦、狭い職場環境等) で居住又は労働を行う軍人 • 寄宿生活を行う学生 • その他、同様に接近した又は混雑した環境で生活する者 2. スクリーニング時に SARS-CoV-2 血清学的検査が陰性である 3. 組入れ前 1 カ月以内に基礎疾患の悪化による治療法の重大な変更又は入院がなく、組入れ時に状態の急激な変化がないと治験責任 (分担) 医師により判断される
除外基準	1. 無作為化の前日又は当日に、発熱 (37.8℃ 超) を含む重大な感染症又はその他の急性疾患がある 2. スクリーニング時に、SARS-CoV-2 感染又は SARS-CoV-2 抗体陽性の既往がある 3. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤 (承認の有無を問わない) の接種歴若しくは投与歴がある、又は追跡期間中に接種若しくは投与する予定がある

用法・用量は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用 (各 150 mg) 又はプラセボを単回筋肉内注射することとされた。なお、チキサゲビマブ (100 mg/mL) 及びシルガビマブ (100 mg/mL) は混合せず、それぞれ 1.5 mL を左右の臀部に 1 カ所ずつ、逐次的に投与することとされた。

無作為化された 5,254 例 (本剤群 3,500 例、プラセボ群 1,754 例) のうち、治験薬が投与された 5,197 例が FAS (無作為化された投与群に基づき、本剤群 3,460 例、プラセボ群 1,737 例) 及び安全性解析対象集団 (実際に投与された治験薬に基づき、本剤群 3,461 例、プラセボ群 1,736 例) とされた。FAS のうち、ベースラインで SARS-CoV-2 の感染が認められた 25 例 (本剤群 19 例、プラセボ群 6 例) を除く 5,172 例 (本剤群 3,441 例、プラセボ群 1,731 例) が FPAS とされ、FPAS が有効性解析対象集団とされた。

³⁴⁾ 治験薬投与後 183 日目までに RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性が確認され、かつ SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現した被験者 (イベント) について、期待相対リスク減少率 [{1 - (本剤群のイベント発現割合 / プラセボ群のイベント発現割合)} × 100] を 80% と仮定し、有意水準両側 5% の下、約 90% の検出力を確保するために必要な被験者数として算出された。

主要評価項目は、治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状³⁵⁾ が認められ、かつ RT-PCR³⁶⁾ 陽性が確認された被験者（イベント）に基づく相対リスク減少率 [$\{1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$] とされた。主要解析は、約 24 のイベントが発現した時点又は被験者の 30%が盲検解除された時点のいずれか早い時点で実施することとされ、被験者の 30%が盲検解除されたことから主要解析が実施された³⁷⁾。主要解析のデータカットオフ時点（2021 年 5 月 5 日）において、FPAS のうち、盲検解除された被験者³⁸⁾ は 29.9% (1,548/5,172 例) [本剤群 29.3% (1,008/3,441 例)、プラセボ群 31.2% (540/1,731 例)]、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンが投与された被験者は 18.6% (961/5,172 例) [本剤群 12.3% (424/3,441 例)、プラセボ群 31.0% (537/1,731 例)] であった。また、治験薬投与から主要解析のデータカットオフまでの期間の中央値 [範囲] は、本剤群 83 [4, 166] 日、プラセボ群 83 [3, 166] 日であった。

主要解析のデータカットオフ時点（2021 年 5 月 5 日）までに無作為化された被験者に対する治験薬投与後の中止例は 2.8% (145/5,254 例) であり、その内訳は、本剤群 2.6% (91/3,500 例)（被験者の申し出 56 例、追跡不能 11 例、死亡 4 例、プロトコル逸脱及び医師の決定各 1 例、その他 18 例）、プラセボ群 3.1% (54/1,754 例)（被験者の申し出 32 例、追跡不能 8 例、死亡 4 例、その他 10 例）であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状³⁵⁾ が認められ、かつ RT-PCR³⁶⁾ 陽性が確認された被験者（イベント）に基づく相対リスク減少率³⁹⁾ の結果は表 30 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められた。また、主要評価項目のイベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

表 30 治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状が認められ、かつ RT-PCR 陽性が確認された被験者の割合（FPAS、2021 年 5 月 5 日データカットオフ）

	本剤群	プラセボ群
イベント発現割合	0.2% (8/3,441 例)	1.0% (17/1,731 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	76.7 [46.1, 90.0] %	
p 値 ^{b)}	< 0.001	

イベントを発現する前に盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又はその他の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防薬（発症抑制薬）投与が実施された被験者は、盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又は予防薬投与が実施された時点のいずれか早い方で打ち切りとされた。

a) 投与群及び同意取得時の年齢（60 歳以上、60 歳未満）を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定された。

b) 有意水準両側 5%

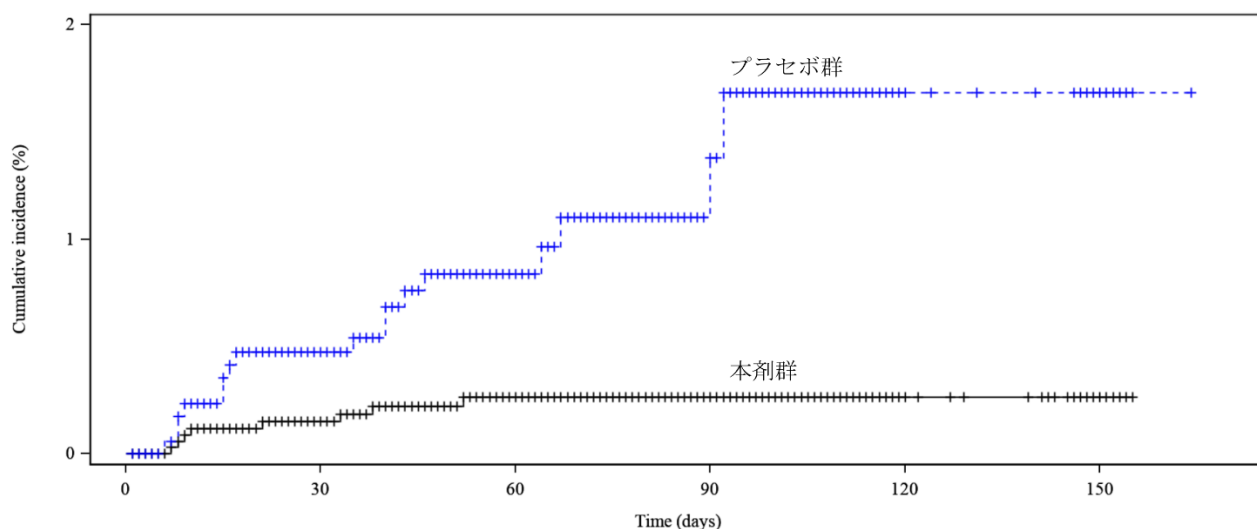
³⁵⁾ 発現期間を問わない以下のいずれかの症状 [発熱、息切れ、呼吸困難、新たに発現した錯乱（60 歳以上のみ）、食欲不振又は食事量の減少（60 歳以上のみ）、酸素投与量の増加（60 歳以上かつベースラインで酸素投与ありのみ）]、又は 2 日間以上続く以下のいずれかの症状 [寒気、咳嗽、疲労、筋肉痛、体の痛み、頭痛、新たに発現した味覚消失、新たに発現した嗅覚消失、咽頭痛、鼻閉、鼻汁、悪心、嘔吐、下痢]

³⁶⁾ 被験者により症状ありと報告された場合は 3 日以内に RT-PCR を実施することが推奨された。なお、主要評価項目の解析においては、症状発現の 5 日前から 10 日後までの RT-PCR の検査結果が採用された。

³⁷⁾ 試験開始時は 24 イベントが発生した時点で解析を実施する計画であったが、プロトコル改訂第 6 版（2020 年 11 月 11 日）において、本試験におけるワクチン投与の判断のために盲検の解除を行う被験者が増えてきたことから、主要解析は、約 24 のイベントが発現した時点又は被験者の 30%が盲検解除された時点のいずれか早い時点で実施することに変更された。

³⁸⁾ 試験開始前に規定された除外基準に基づき、すべての被験者は SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの接種歴がなかったが、試験開始後にワクチンが使用可能になったことから、プロトコル改訂第 4 版（2020 年 12 月 21 日）において、組入れ後に希望する場合はワクチンを接種することが許容された。なお、ワクチン接種前のチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与がワクチンの反応に干渉する可能性を考慮し、ワクチンの接種の要否及びその時期を判断するために、被験者の盲検を解除することが推奨された。

³⁹⁾ $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$



Number of patients at risk	
本剤群 :	3441 2964 1759 711 62 18
プラセボ群 :	1731 1490 863 340 32 11

図 1 主要評価項目の累積イベント発現割合 (FPAS、2021 年 5 月 5 日データカットオフ)

SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は死亡⁴⁰⁾ は、本剤群では認められず、プラセボ群 1 例⁴¹⁾ に認められた。

主要評価項目の主要解析の実施後、新たな被験者の組入れは中止されたものの被験者の観察は継続され、治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値が 6 カ月かつすべての被験者が治験薬投与から 5 カ月経過後に追加の解析が実施された (データカットオフ日: 2021 年 8 月 29 日)。治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値 [範囲] は、本剤群 196 [4, 282] 日、プラセボ群 196 [3, 282] 日であった。治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状³⁵⁾ が認められ、かつ RT-PCR³⁶⁾ 陽性が確認された被験者 (イベント) に基づく相対リスク減少率の結果は表 31 のとおりであった。また、イベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった。

表 31 治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状が認められ、かつ RT-PCR 陽性が確認された被験者の割合 (FPAS、2021 年 8 月 29 日データカットオフ)

	本剤群	プラセボ群
イベント発現割合	0.3% (11/3,441 例)	1.8% (31/1,731 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	82.8 [65.8, 91.4] %	

イベントを発現する前に盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又はその他の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防薬 (発症抑制薬) 投与が実施された被験者は、盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又は予防薬投与が実施された時点のいずれか早い方で打ち切りとされた。

a) 投与群及び同意取得時の年齢 (60 歳以上、60 歳未満) を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバート分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定された。

⁴⁰⁾ 肺炎 (発熱、咳嗽、頻呼吸又は呼吸困難、及び肺浸潤) 又は低酸素血症 (室内気の SpO₂ 90%未満又は重度の呼吸窮迫) が認められ、かつ WHO Clinical Progression Scale スコアが 5 以上 [マスク又は鼻カニューレによる酸素投与を伴う入院 (スコア 5) 以上の状態 (Lancet Infect Dis 2020; 20: e192-e197)] と定義

⁴¹⁾ 他にプラセボ群 2 例で重症又は致死的な SARS-CoV-2 による感染症が認められたが、盲検解除のため打ち切りとされた。

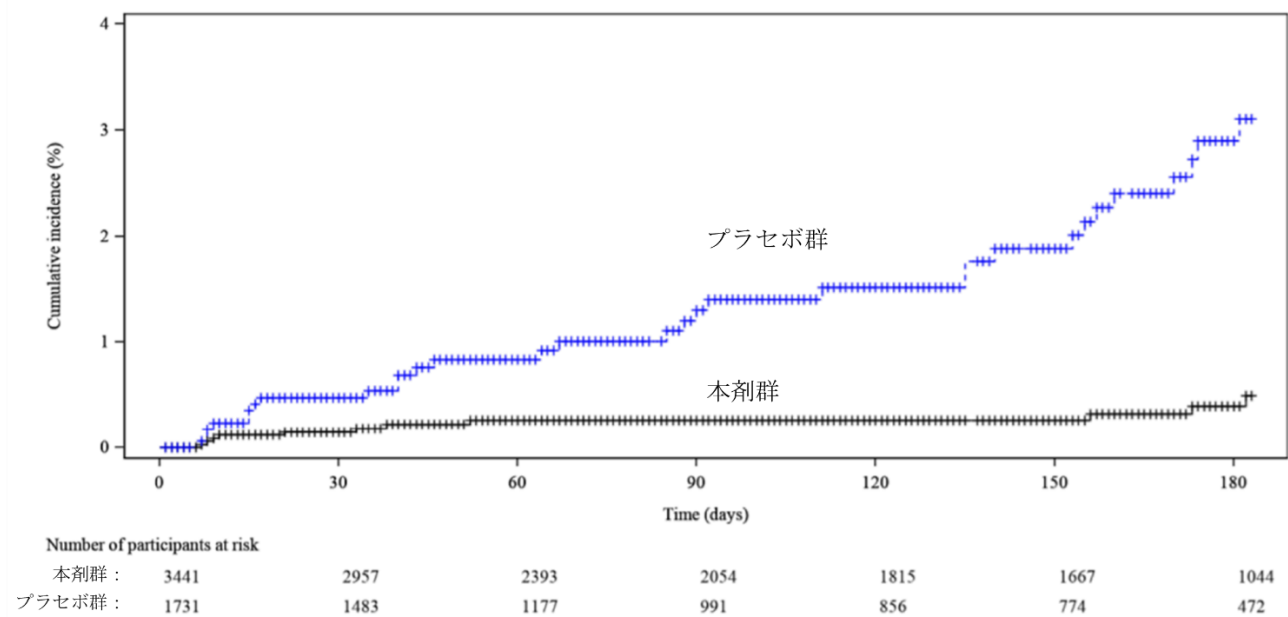


図2 主要評価項目の累積イベント発現割合 (FPAS、2021年8月29日データカットオフ)

安全性 (2021年6月29日データカットオフ⁴²⁾) について、有害事象及び副作用⁴³⁾ は、本剤群 40.9% (1,417/3,461 例) 及び 8.5% (293/3,461 例)、プラセボ群 40.2% (698/1,736 例) 及び 6.9% (119/1,736 例) に認められた。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用は表 32 のとおりであった。なお、治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値 [範囲] は、本剤群 137 [4, 221] 日、プラセボ群 135 [3, 221] 日であった。

⁴²⁾ すべての被験者が治験薬投与から3カ月経過後の時点として、盲検解除前に事前に規定された。

⁴³⁾ 治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 32 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団、2021 年 6 月 29 日データカットオフ）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (3,461 例)	プラセボ群 (1,736 例)	本剤群 (3,461 例)	プラセボ群 (1,736 例)
全体	1,417 (40.9)	698 (40.2)	293 (8.5)	119 (6.9)
頭痛	227 (6.6)	112 (6.5)	59 (1.7)	24 (1.4)
疲労	163 (4.7)	76 (4.4)	43 (1.2)	18 (1.0)
咳嗽	120 (3.5)	63 (3.6)	0	1 (0.1)
口腔咽頭痛	109 (3.1)	42 (2.4)	2 (0.1)	1 (0.1)
鼻漏	106 (3.1)	41 (2.4)	3 (0.1)	1 (0.1)
下痢	105 (3.0)	42 (2.4)	14 (0.4)	6 (0.3)
悪心	87 (2.5)	37 (2.1)	17 (0.5)	4 (0.2)
鼻閉	86 (2.5)	28 (1.6)	5 (0.1)	1 (0.1)
筋肉痛	83 (2.4)	35 (2.0)	10 (0.3)	5 (0.3)
尿路感染	70 (2.0)	33 (1.9)	1 (<0.1)	2 (0.1)
関節痛	66 (1.9)	26 (1.5)	4 (0.1)	1 (0.1)
疼痛	64 (1.8)	23 (1.3)	5 (0.1)	2 (0.1)
悪寒	54 (1.6)	30 (1.7)	11 (0.3)	2 (0.1)
呼吸困難	54 (1.6)	24 (1.4)	0	0
高血圧	53 (1.5)	26 (1.5)	0	0
背部痛	50 (1.4)	34 (2.0)	4 (0.1)	1 (0.1)
ワクチン接種合併症	43 (1.2)	32 (1.8)	0	0
発熱	37 (1.1)	31 (1.8)	5 (0.1)	4 (0.2)
嘔吐	35 (1.0)	20 (1.2)	3 (0.1)	1 (0.1)
四肢痛	20 (0.6)	19 (1.1)	1 (<0.1)	1 (0.1)
COVID-19	15 (0.4)	27 (1.6)	0	0

例数 (%)、MedDRA ver.24.0

死亡に至った有害事象は、本剤群 7 例（過量投与⁴⁴⁾ 2 例、不整脈、心筋梗塞、敗血症性ショック、末期腎疾患及び腎不全各 1 例）、プラセボ群 5 例（COVID-19、過量投与⁴⁴⁾、各種物質毒性、アルツハイマー型認知症及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は、本剤群 92 例、プラセボ群 42 例に認められた（表 33）。このうち、本剤群 1 例（腸間膜動脈血栓症）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

表 33 重篤な有害事象の内訳

本剤群 (92 例)	蜂巣炎及び高血圧各 4 例、急性心筋梗塞、骨髄炎、敗血症及び過量投与各 3 例、白血球増加症、うっ血性心不全、心筋梗塞、胆石症、胆嚢炎、四肢膿瘍、敗血症性ショック、筋骨格系胸痛、脳血管発作、失神、一過性脳虚血発作、腎結石症、急性腎障害及び肺塞栓症各 2 例、心房細動、狭心症、不整脈、心不全、心筋症、冠動脈疾患、発作性房室ブロック、腹痛、胃腸出血、腹部ヘルニア、下痢、変色便、出血性胃腸潰瘍、痔核、過敏性腸症候群、腸間膜動脈血栓症、慢性膵炎、腹膜嚢胞、無力症、急性胆嚢炎、肝硬変、肺炎、穿孔性虫垂炎、膀胱炎、医療機器関連感染、憩室炎、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、限局性感染、下気道感染、腹膜炎、軟部組織感染、足関節部骨折、脳振盪、多発性外傷、腹膜透析合併症、心拍数不整、トロポニン増加、脱水、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高浸透圧をともなう糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、関節痛、変形性関節症、肺の悪性新生物、直腸腺癌、バル麻痺、頸動脈狭窄、複合性局所疼痛症候群、てんかん、肝性脳症、代謝性脳症、片頭痛、部分発作、失神寸前の状態、痙攣発作、自然流産、アルコール乱用、自殺念慮、末期腎疾患、水腎症、腎不全、月経中間期出血、陰出血、慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病性足病変各 1 例（重複あり）
プラセボ群 (42 例)	非心臓性胸痛及び COVID-19 各 2 例、急性心筋梗塞、心房細動、急性左室不全、網膜剥離、胃腸出血、膵炎、急性膵炎、胆石症、胆嚢閉塞、COVID-19 肺炎、術後創感染、ブドウ球菌感染、尿路感染、過量投与、転倒、大腿骨骨折、腓骨骨折、銃創、閉塞性癩癩ヘルニア、関節損傷、処置による疼痛、交通事故、硬膜下出血、腱断裂、脛骨骨折、各種物質毒性、創傷、肝酵素上昇、肋軟骨炎、脳の良性新生物、ホジキン病、再発肺腺癌、原発巣不明の悪性新生物、良性髄膜腫、直腸癌、腎細胞癌、脳血管発作、失神、アルツハイマー型認知症、浮動性めまい、意識消失、うつ病、骨盤部尿管閉塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫、大動脈瘤、動脈硬化症及び低血圧各 1 例（重複あり）

中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（脳血管発作）、プラセボ群 1 例（アルコール症）に認められ、

⁴⁴⁾ 違法薬物の過量投与

いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は脳血管発作が回復、アルコール症が未回復であった。

2021年8月29日のデータカットオフ⁴⁵⁾時点において、治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値〔範囲〕は、本剤群 196 [4,282] 日、プラセボ群 196 [3,282] 日であり、有害事象は、本剤群 45.6% (1,579/3,461 例)、プラセボ群 45.5% (790/1,736 例) に認められた。

このうち、2021年6月29日のデータカットオフ後に新たに認められた死亡に至った有害事象は、本剤群 2 例 (うっ血性心不全及び心肺停止各 1 例)、プラセボ群 2 例 (原発巣不明の悪性新生物及び肝硬変各 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、独立委員会により SARS-CoV-2 による感染症に関連しない死亡と判定された。

2021年6月29日のデータカットオフ後に新たに認められた重篤な有害事象は、本剤群 43 例、プラセボ群 21 例に認められ (表 34)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 34 重篤な有害事象の内訳

本剤群 (43 例)	心筋梗塞及びうっ血性心不全各 3 例、胆嚢炎及び肺炎各 2 例、急性心筋梗塞、脳梗塞、転倒、変形性関節症、虫垂炎、尿路性敗血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、破裂性脳動脈瘤、肺の悪性新生物、自殺念慮、慢性閉塞性肺疾患、Uncoded、肝嚢胞、疲労、食道出血、腹部膿瘍、肺膿瘍、銃創、結腸癌第 4 期、結腸癌、下肢骨折、水分過負荷、急性胆嚢炎、皮膚裂傷、インフルエンザ、腸球菌性菌血症、双極性障害、肺扁平上皮癌、心拡大、誤嚥性肺炎、唾液腺炎、急性腎障害、敗血症、胃潰瘍及びうつ病各 1 例 (重複あり)
プラセボ群 (21 例)	COVID-19 肺炎 5 例、COVID-19 2 例、内耳障害、嘔吐、錯乱状態、肺水腫、ラクナ梗塞、硬膜下出血、急性心筋梗塞、胆嚢炎、急性膵炎、動静脈グラフト部位感染、骨髄炎、急性胆嚢炎、敗血症性ショック、脳震盪、急性呼吸不全、心房細動、水腎症、急性腎障害、無力症、小腸閉塞、うつ病及び胃炎各 1 例 (重複あり)

2021年6月29日のデータカットオフ後に新たな中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 [CTDP 5.3.5.1.2 : D8850C00003 (STORM CHASER) 試験<2020年12月～継続中 (2021年4月、6月、8月データカットオフ)>]

SARS-CoV-2 感染者と接触した可能性があり、SARS-CoV-2 による感染症を発症するリスクがある 18 歳以上の被験者 [目標例数 1,125 例 (本剤群 750 例、プラセボ群 375 例) ⁴⁶⁾] を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与時 (感染源への曝露後投与) の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国及び英国の 2 カ国 60 施設で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 35 のとおりであった。

⁴⁵⁾ 治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値が 6 カ月かつすべての被験者が治験薬投与から 5 カ月経過後の時点として、盲検解除後に規定された。

⁴⁶⁾ 治験薬投与後 183 日目までに RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性が確認され、かつ SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現した被験者 (イベント) について、プラセボ群の発現割合を 4.5%、期待相対リスク減少率 [{1 - (本剤群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合)} × 100] を 75% と仮定し、有意水準両側 5% の下、約 90% の検出力を確保するために必要な例数として算出された。

表 35 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<p>1. 登録時点で、検査で SARS-CoV-2 感染が確認された者（症状の有無は問わない）に 8 日以内に接触した可能性があり、SARS-CoV-2 による感染症を発症する差し迫ったリスクを有する（以下に該当する者と定義）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 長期療養施設（高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等）の入居者、医療従事者及びその他の職員 • SARS-CoV-2 感染リスクの高い業種に従事する者（食肉加工工場等） • 軍関係の施設（兵舎、軍用艦、狭い職場環境等）にいる軍人及び一般市民 • 医療施設の医療従事者及びその他の職員 • 寄宿生活を行う大学生 • 初発患者と同居している者を含む家庭内接触者 • その他、同様に接近した又は混雑した環境にいる者 <p>2. 治験薬投与前 10 日以内に SARS-CoV-2 による感染症の症状がない</p> <p>3. スクリーニング時に SARS-CoV-2 血清学的検査が陰性である</p>
<p>除外基準</p>	<p>1. スクリーニング時に、SARS-CoV-2 感染又は SARS-CoV-2 抗体陽性の既往がある</p> <p>2. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤（承認の有無を問わない）の接種歴若しくは投与歴がある、又は追跡期間中に接種若しくは投与する予定がある</p>

用法・用量は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用（各 150 mg）又はプラセボを単回筋肉内注射することとされた。なお、チキサゲビマブ（100 mg/mL）及びシルガビマブ（100 mg/mL）は混合せず、それぞれ 1.5 mL を左右の臀部に 1 カ所ずつ、逐次的に投与することとされた。

無作為化された 1,131 例（本剤群 756 例、プラセボ群 375 例）のうち、治験薬が投与された 1,121 例（本剤群 749 例、プラセボ群 372 例）が FAS とされ、FAS が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状⁴⁷⁾ が認められ、かつ RT-PCR⁴⁸⁾ 陽性が確認された被験者（イベント）に基づく相対リスク減少率〔 $1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100$ 〕とされた。主要解析は、25 番目のイベントの発現から 30 日後の時点で実施することとされた⁴⁹⁾。主要解析のデータカットオフ時点（2021 年 4 月 7 日）において、無作為化された被験者のうち、盲検解除された被験者⁵⁰⁾ は 10.2%（115/1,131 例）〔本剤群 8.2%（62/756 例）、プラセボ群 14.1%（53/375 例）〕、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンが投与された被験者は 6.5%（73/1,131 例）〔本剤群 3.4%（26/756 例）、プラセボ群 12.5%（47/375 例）〕であった。また、治験薬投与から主要解析のデータカットオフまでの期間の中央値〔範囲〕は、本剤群 49〔5, 115〕日、プラセボ群 48〔20, 113〕日であった。

主要解析のデータカットオフ時点（2021 年 4 月 7 日）までに無作為化された被験者に対する治験薬投与後の中止例は 1.9%（21/1,131 例）であり、その内訳は、本剤群 2.0%（15/756 例）（被験者の申し出 7 例、追跡不能 2 例、医師の決定各 1 例、その他 5 例）、プラセボ群 1.6%（6/375 例）（被験者の申し出 3 例、プロトコル逸脱 1 例、その他 2 例）であった。

⁴⁷⁾ 発現期間を問わない以下のいずれかの症状〔発熱、息切れ、呼吸困難、新たに発現した錯乱（60 歳以上のみ）、食欲不振又は食事量の減少（60 歳以上のみ）、酸素投与量の増加（60 歳以上かつベースラインで酸素投与ありのみ）〕、又は 2 日間以上続く以下のいずれかの症状〔寒気、咳嗽、疲労、筋肉痛、体の痛み、頭痛、新たに発現した味覚消失、新たに発現した嗅覚消失、咽頭痛、鼻閉、鼻汁、悪心、嘔吐、下痢〕

⁴⁸⁾ 被験者により症状ありと報告された場合は 3 日以内に RT-PCR を実施することが推奨された。なお、主要評価項目の解析においては、症状発現の 5 日前から 10 日後までの RT-PCR の検査結果が採用された。

⁴⁹⁾ 試験開始時は 90 イベントが発生した時点で解析が実施される計画であったが、プロトコル改訂第 4 版（20 年 月 日）において本試験外の情報からイベントの発生頻度を見直し、50 イベントが発生した時点で解析を実施する計画に変更された。その後、プロトコル改訂第 6 版（2021 年 3 月 12 日）において、ワクチンの普及に伴い本試験のイベント数の減少が想定されたことから、主要解析は 25 番目のイベントの発現から 30 日後の時点で実施することと変更された。

⁵⁰⁾ 試験開始前に規定された除外基準に基づき、すべての被験者は SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの接種歴がなかったが、試験開始後にワクチンが使用可能になったことから、プロトコル改訂第 4 版（20 年 月 日）において、組入れ後に希望する場合はワクチンを接種することが許容された。なお、ワクチン接種前のチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与がワクチンの反応に干渉する可能性を考慮し、ワクチンの接種の要否及びその時期を判断するために、被験者の盲検を解除することが推奨された。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状⁴⁷⁾ が認められ、かつ RT-PCR⁴⁸⁾ 陽性が確認された被験者（イベント）に基づく相対リスク減少率⁵¹⁾ の結果は表 36 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差は認められなかった。また、主要評価項目のイベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであった。

表 36 治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状が認められ、かつ RT-PCR 陽性が確認された被験者の割合（FAS、2021 年 4 月 7 日データカットオフ）

	本剤群	プラセボ群
イベント発現割合	3.1% (23/749 例)	4.6% (17/372 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	33.3 [-25.9, 64.7] %	
p 値 ^{b)}	0.212	

イベントを発現する前に SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の適切性を判断するための盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又はその他の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防薬（発症抑制薬）投与が実施されたことに関わらず治験薬投与後 183 日目までのイベントに基づき解析された。

a) 投与群を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定された。

b) 有意水準両側 5%

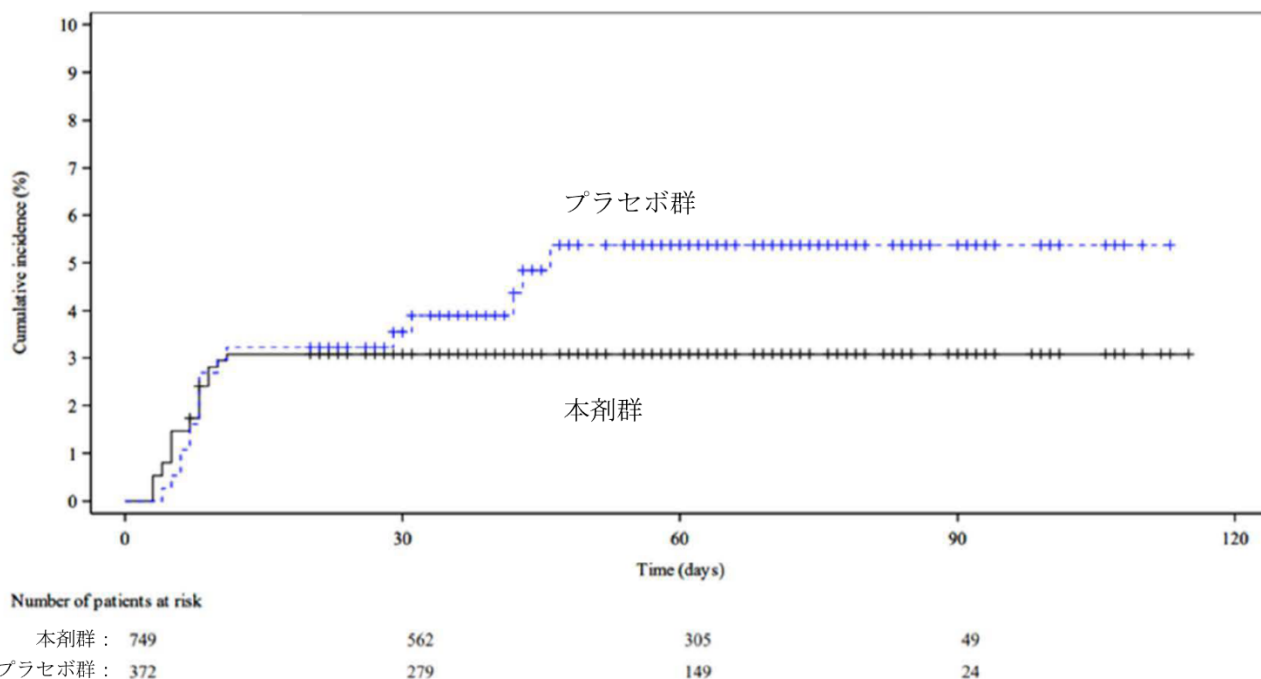


図 3 主要評価項目の累積イベント発現割合（FAS、2021 年 4 月 7 日データカットオフ）

SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は死亡⁵²⁾ は、本剤群では認められず、プラセボ群 1 例に認められた。

主要評価項目の主要解析の実施後、新たな被験者の組入れは中止されたものの被験者の観察は継続され、治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値が 6 カ月かつすべての被験者が治験薬投与か

⁵¹⁾ $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

⁵²⁾ 肺炎（発熱、咳嗽、頻呼吸又は呼吸困難、及び肺浸潤）又は低酸素血症（室内気の SpO₂ 90%未満又は重度の呼吸窮迫）が認められ、かつ WHO Clinical Progression Scale スコアが 5 以上[マスク又は鼻カニューレによる酸素投与を伴う入院(スコア 5) 以上の状態 (Lancet Infect Dis 2020; 20: e192-e197)] と定義

ら5カ月経過後にデータが解析された（データカットオフ日：2021年8月19日）。治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値〔範囲〕は、本剤群182〔5, 249〕日、プラセボ群178〔11, 247〕日であった。治験薬投与後183日目までにSARS-CoV-2による感染症の症状⁴⁷⁾が認められ、かつRT-PCR⁴⁸⁾陽性が確認された被験者（イベント）に基づく相対リスク減少率の結果は表37のとおりであった。また、イベント発現までの累積発現割合の推移についてのKaplan-Meier曲線は図4のとおりであった。

表37 治験薬投与後183日目までにSARS-CoV-2による感染症の症状が認められ、かつRT-PCR陽性が確認された被験者の割合（FAS、2021年8月19日データカットオフ）

	本剤群	プラセボ群
イベント発現割合	3.6% (27/749例)	6.2% (23/372例)
相対リスク減少率〔95%信頼区間〕 ^{a)}	43.2〔0.1, 67.7〕%	

イベントを発現する前にSARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種の適切性を判断するための盲検解除、SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種又はその他のSARS-CoV-2による感染症に対する予防薬（発症抑制薬）投与が実施されたことに関わらず治験薬投与後183日目までのイベントに基づき解析された。

a) 投与群を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定された。

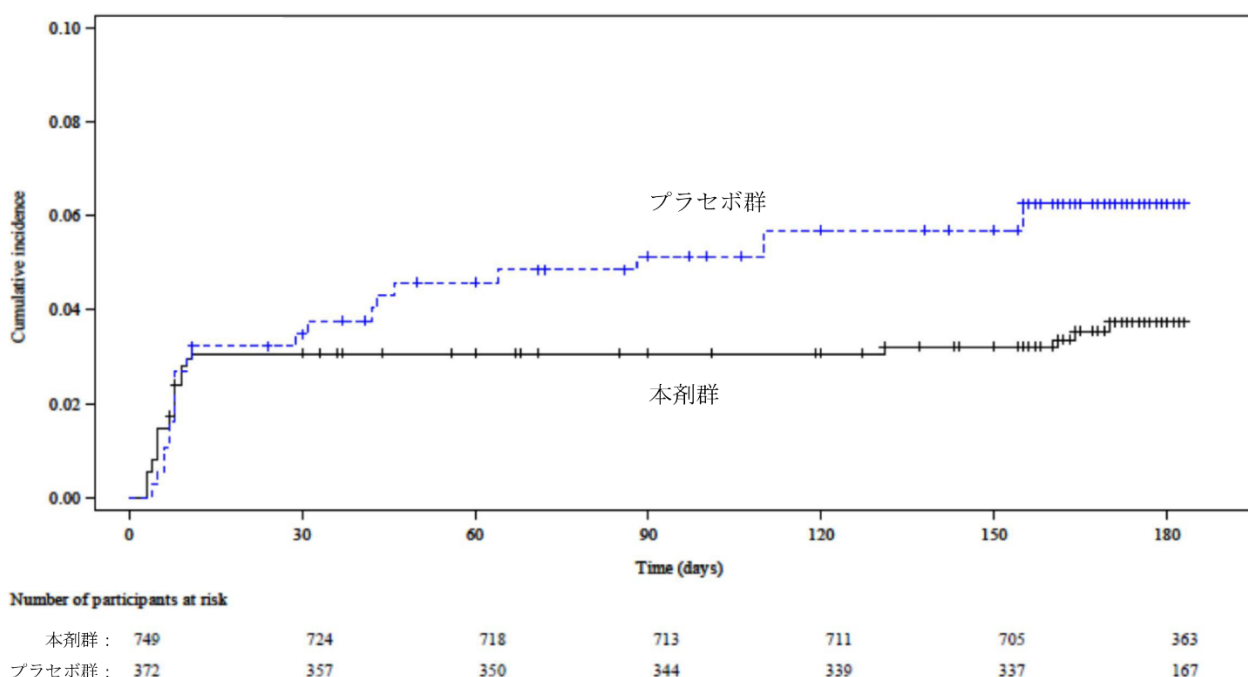


図4 主要評価項目の累積イベント発現割合（FAS、2021年8月19日データカットオフ）

安全性（2021年6月19日データカットオフ⁵³⁾）について、有害事象及び副作用⁵⁴⁾は、本剤群30.6%（229/749例）及び4.5%（34/749例）、プラセボ群40.3%（150/372例）及び5.9%（22/372例）に認められた。いずれかの群で1%以上に認められた有害事象及び副作用は表38のとおりであった。なお、治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値〔範囲〕は、本剤群121〔5, 188〕日、プラセボ群118〔11, 186〕日であった。

⁵³⁾ すべての被験者が治験薬投与から3カ月経過後の時点として、盲検解除前に事前に規定された。

⁵⁴⁾ 治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 38 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団、2021 年 6 月 19 日データカットオフ）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (749 例)	プラセボ群 (372 例)	本剤群 (749 例)	プラセボ群 (372 例)
全体	229 (30.6)	150 (40.3)	34 (4.5)	22 (5.9)
頭痛	50 (6.7)	36 (9.7)	9 (1.2)	8 (2.2)
鼻漏	32 (4.3)	12 (3.2)	0	0
咳嗽	31 (4.1)	19 (5.1)	3 (0.4)	0
疲労	29 (3.9)	22 (5.9)	3 (0.4)	3 (0.8)
口腔咽頭痛	29 (3.9)	16 (4.3)	1 (0.1)	0
鼻閉	25 (3.3)	18 (4.8)	2 (0.3)	0
発熱	22 (2.9)	16 (4.3)	3 (0.4)	0
COVID-19	18 (2.4)	20 (5.4)	0	0
疼痛	16 (2.1)	18 (4.8)	0	0
悪寒	14 (1.9)	15 (4.0)	2 (0.3)	0
悪心	14 (1.9)	12 (3.2)	2 (0.3)	0
尿路感染	12 (1.6)	11 (3.0)	0	0
筋肉痛	11 (1.5)	14 (3.8)	1 (0.1)	2 (0.5)
下痢	11 (1.5)	14 (3.8)	0	0
呼吸困難	10 (1.3)	7 (1.9)	0	0
嘔吐	8 (1.1)	4 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.3)
背部痛	3 (0.4)	4 (1.1)	2 (0.3)	1 (0.3)
四肢痛	2 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.1)	0

例数 (%)、MedDRA ver.24.0

重篤な有害事象は、本剤群 9 例 [腹痛、COVID-19、肺炎、過量投与、腰椎骨折、硬膜下血腫、副腎腺腫、大脳基底核出血、脳虚血、双極 1 型障害及び自殺企図各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 7 例 [評価不能の事象、肺炎、COVID-19 肺炎、第 2 度熱傷、糖尿病性ケトアシドーシス、腎結石症、腎梗塞、慢性閉塞性肺疾患及び急性呼吸不全各 1 例 (重複あり)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

2021 年 8 月 19 日のデータカットオフ⁵⁵⁾ 時点において、治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値 [範囲] は、本剤群 182 [5, 249] 日、プラセボ群 178 [11, 247] 日であり、有害事象は、本剤群 33.4% (250/749 例)、プラセボ群 42.7% (159/372 例) に認められた。

このうち、2021 年 6 月 19 日のデータカットオフ後に新たに認められた死亡に至った有害事象は、本剤群 2 例 (脳虚血及び遠隔転移を伴う肺癌各 1 例)、プラセボ群 1 例 (死亡) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、脳虚血及び遠隔転移を伴う肺癌は独立委員会により SARS-CoV-2 による感染症に関連しない死亡と判定され、死亡は関連不明とされた。

2021 年 6 月 19 日のデータカットオフ後に新たに認められた重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) は、本剤群 4 例 (胆嚢炎、遠隔転移を伴う肺癌、急性腎盂腎炎、脱水)、プラセボ群 2 例 (急性胆嚢炎、死亡) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2021 年 6 月 19 日のデータカットオフ後に新たな中止に至った有害事象は認められなかった。

⁵⁵⁾ 治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値が 6 カ月かつすべての被験者が治験薬投与から 5 カ月経過後の時点として、盲検解除後に規定された。

7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 [CTD T 5.3.5.1.1 : D8851C00001 (TACKLE) 試験<2021年1月～継続中(2021年8月データカットオフ)>]

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者〔目標例数最大1,700例(本剤群850例、プラセボ群850例)⁵⁶⁾〕を対象に、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、英国、アルゼンチン、ブラジル、チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、イタリア、メキシコ、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、ウクライナ及び日本の14カ国95施設で実施された。なお、被験者の60%以上は重症化リスク因子⁵⁷⁾を有する患者とされた。

本試験の主な選択・除外基準は表39のとおりであった。

表39 主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2陽性(組入れ前3日以内に採取された口咽頭、鼻咽頭、鼻腔スワブ、唾液等の検体を用いた抗原検査又は核酸検査により確認) 2. WHOのClinical Progression Scaleスコアが>1かつ<4 ^{a)} 3. 軽症から中等症のSARS-CoV-2による感染症の症状 ^{b)} 発現が治験薬投与前7日以内であり、かつ治験薬投与前24時間以内においてSARS-CoV-2による感染症の症状 ^{c)} が1つ以上認められる 4. 治験薬投与前24時間以内の酸素飽和度が92%以上(室内気) ^{d)}
除外基準	1. SARS-CoV-2による感染症による入院歴がある又は入院中である(経過観察又は感染拡散防止の理由のみでの入院を除く) 2. 治験責任(分担)医師により、入院又は診療室や救急室での救急治療が必要であると判断される 3. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤(承認の有無を問わない)の接種歴若しくは投与歴がある、又は組入れ後に接種若しくは投与する予定がある

a) スコアが>1かつ<4は、非入院かつ症候性の患者が該当(Lancet Infect Dis 2020; 20: e192-e197)

b) 主観的発熱又は発熱感、咳嗽、安静時又は労作時の息切れ又は呼吸困難、咽喉痛、体の痛み又は筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、鼻閉塞又は鼻閉、鼻汁、新たな味覚消失又は嗅覚消失、悪心又は嘔吐、下痢、体温37.8°C/100°F超、新たな錯乱(60歳以上のみ)、食欲不振又は摂食量減少(60歳以上のみ)、酸素投与の必要量の増加(ベースライン時に酸素投与を受けていた場合のみ)

c) 咳嗽、咽喉痛、安静時又は労作時の息切れ又は呼吸困難、体の痛み又は筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、鼻閉塞又は鼻閉、鼻汁、悪心又は嘔吐、下痢、新たな味覚消失又は嗅覚消失

d) 肺の基礎疾患を有し、長期的に酸素補給を受けている患者を除く

用法・用量は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用(各300mg)又はプラセボを単回筋肉内注射することとされた。なお、チキサゲビマブ(100mg/mL)及びシルガビマブ(100mg/mL)は混合せず、それぞれ3.0mLを左右の臀部に1カ所ずつ、逐次的に投与することとされた。

無作為化された910例(本剤群456例、プラセボ群454例)のうち、治験薬が投与された903例(本剤群452例、プラセボ群451例)がFASとされ、FASが安全性解析対象集団とされた。FASのうち、症状が発現してから7日以内に治験薬が投与され、かつ、ベースラインでSARS-CoV-2の感染により入院していない834例(本剤群413例、プラセボ群421例)がmFASとされ、mFASが有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、治験薬投与後29日目までのSARS-CoV-2による感染症の重症化⁵⁸⁾又は理由を問わない死亡が認められた被験者(イベント)に基づく相対リスク減少率[$1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100$]

⁵⁶⁾ 治験薬投与後29日目までのSARS-CoV-2による感染症の重症化又は理由を問わない死亡が認められた被験者(イベント)について、プラセボ群の発現割合を4.6%、期待相対リスク減少率[$1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100$]を65%と仮定し、有意水準両側5%の下、90%の検出力を確保するために必要な例数として算出された。

⁵⁷⁾ 次のいずれかと定義された。

65歳以上、がん、慢性肺疾患又は中等度～重度の喘息、肥満(BMI 30 kg/m²超)、高血圧、心血管疾患(脳卒中の既往歴を含む)、糖尿病、慢性腎疾患、慢性肝疾患、免疫抑制状態(固形臓器移植、血液又は骨髄移植、免疫不全、HIV感染、コルチコステロイドの使用又はその他の免疫抑制剤の使用)、鎌状赤血球症、喫煙(現在又は過去)

⁵⁸⁾ 肺炎(発熱、咳嗽、頻呼吸又は呼吸困難、かつ肺浸潤)又は低酸素血症[酸素飽和度が90%未満(室内気)又は重度呼吸窮迫]が認められ、かつWHOのClinical Progression Scaleスコアが5以上と定義された。

合/プラセボ群のイベント発現割合) } ×100] とされた。主要解析は、43 番目のイベントの発現から 30 日後の時点で実施することとされた⁵⁹⁾。

主要解析のデータカットオフ時点 (2021 年 8 月 21 日) までに無作為化された被験者に対する治験薬投与後の中止例は 3.8% (35/910 例) であり、その内訳は、本剤群 3.5% (16/456 例) (死亡 6 例、追跡不能 2 例、医師の決定 1 例、被験者の申し出 7 例)、プラセボ群 4.2% (19/454 例) (死亡 5 例、有害事象 2 例、追跡不能 2 例、被験者の申し出 7 例、その他 3 例) であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後 29 日目までの SARS-CoV-2 による感染症の重症化⁵⁸⁾ 又は理由を問わない死亡が認められた被験者 (イベント) に基づく相対リスク減少率⁶⁰⁾ の結果は表 40 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められた。日本人部分集団 (mFAS、本剤群 6 例、プラセボ群 3 例) では、いずれの投与群でもイベントは認められなかった。また、主要評価項目のイベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 5 のとおりであった。なお、イベント発現例のうち、SARS-CoV-2 による感染症の重症化は、本剤群 16 例及びプラセボ群 37 例 (うち、死亡に至った被験者は、本剤群 1 例及びプラセボ群 4 例)、SARS-CoV-2 による感染症に関わらない死亡は、本剤群 2 例及びプラセボ群 0 例であった。

表 40 治験薬投与後 29 日目までの SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は理由を問わない死亡が認められた被験者の割合 (mFAS、2021 年 8 月 21 日データカットオフ)

	本剤群	プラセボ群
イベント発現割合	4.4% (18/407 例)	8.9% (37/415 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	50.5 [14.6, 71.3] %	
p 値 ^{b)}	0.010	

イベントを発現する前に中止・脱落又は追跡不能となった被験者は解析には含まれなかった。

a) 症状発現からの日数 (5 日以下、5 日超) 及び SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク (高、低) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法により推定された。

b) 有意水準両側 5%、症状発現からの日数 (5 日以下、5 日超) 及び SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク (高、低) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

⁵⁹⁾ 試験開始時は 90 イベントが起きた時点で解析が実施される計画であったが、プロトコル改訂第 5 版 (2020 年 11 月 11 日) においてワクチンの普及に伴い本試験の対象被験者の減少が想定されたことから、解析時点が 52 番目のイベントの発現から 30 日後の時点に変更された。その後、プロトコル改訂第 7 版 (2020 年 11 月 11 日) において、検出力を 95%から 90%に変更したことに伴い、解析時点が 43 番目のイベントの発現から 30 日後の時点に変更された。

⁶⁰⁾ $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

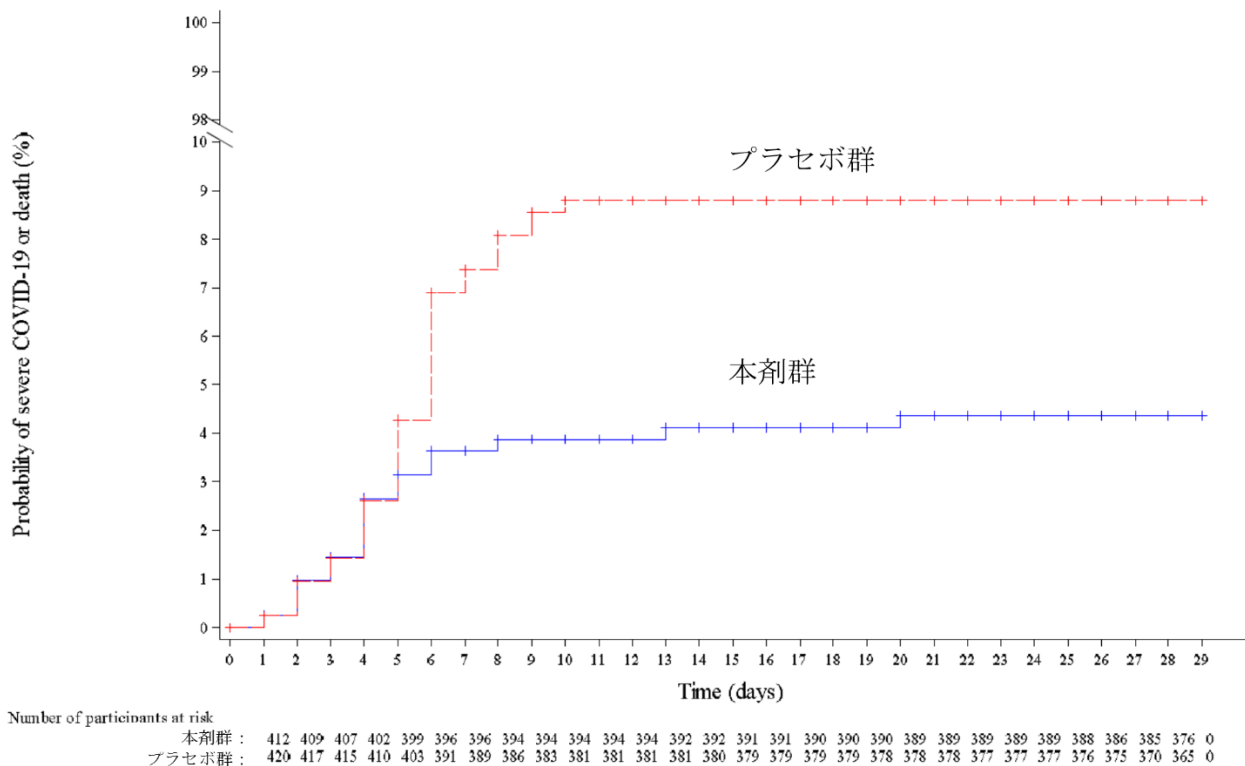


図 5 主要評価項目の累積イベント発現割合 (mFAS、2021 年 8 月 21 日データカットオフ)

ベースラインから治験薬投与後 6 日目までのウイルス量（鼻咽頭ぬぐい検体）の時間加重平均変化の結果は表 41 のとおりであった。

表 41 ベースラインから治験薬投与後 6 日目までのウイルス量（鼻咽頭ぬぐい検体）の時間加重平均変化 (mFAS)

	本剤群	プラセボ群
ベースラインのウイルス量 (平均値±標準偏差)	5.79±1.539 (383 例)	5.79±1.648 (377 例)
ベースラインから治験薬投与後 6 日目までのウイルス量の時間加重平均変化 (最小二乗平均 [95%信頼区間])	-0.86 [-0.95, -0.76]	-0.65 [-0.74, -0.55]
群間差 (最小二乗平均 [95%信頼区間])	-0.21 [-0.31, -0.11]	

ウイルス量 : Log_{10} copies/mL

対数変換した時間加重平均変化値に対して、ベースラインのウイルス量、投与群、症状発現からの日数 (5 日以下、5 日超)、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク (高、低)、ベースラインのウイルス量と投与群の交互作用項を共変量とした ANCOVA モデル。

安全性について、有害事象及び副作用⁶¹⁾ は、本剤群 29.2% (132/452 例) 及び 5.1% (23/452 例)、プラセボ群 36.1% (163/451 例) 及び 4.7% (21/451 例) に認められた。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用は表 42 のとおりであった。なお、治験薬投与からデータカットオフまでの期間の中央値 [範囲] は、本剤群 84 [3, 177] 日、プラセボ群 84 [1, 183] 日であった。

⁶¹⁾ 治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 42 いずれかの群で1%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団、2021年8月21日データカットオフ)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (452例)	プラセボ群 (451例)	本剤群 (452例)	プラセボ群 (451例)
全体	132 (29.2)	163 (36.1)	23 (5.1)	21 (4.7)
COVID-19 肺炎	26 (5.8)	49 (10.9)	0	0
注射部位疼痛	8 (1.8)	10 (2.2)	8 (1.8)	10 (2.2)
不眠症	6 (1.3)	1 (0.2)	0	0
2型糖尿病	6 (1.3)	2 (0.4)	0	0
コントロール不良の糖尿病	5 (1.1)	2 (0.4)	0	0
下痢	5 (1.1)	3 (0.7)	0	0
浮動性めまい	5 (1.1)	0	2 (0.4)	0
頭痛	5 (1.1)	2 (0.4)	0	1 (0.2)
高血圧	3 (0.7)	7 (1.6)	0	1 (0.2)
COVID-19	1 (0.2)	9 (2.0)	0	0

例数 (%)、MedDRA ver.24.0

死亡に至った有害事象は、本剤群 6 例 (COVID-19 肺炎 2 例、急性左室不全、心突然死、COVID-19 及び悪性新生物進行各 1 例)、プラセボ群 6 例 (COVID-19 肺炎 4 例、COVID-19 及び敗血症性ショック各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) は、本剤群 33 例、プラセボ群 54 例に認められ (表 43)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 43 重篤な有害事象の内訳

本剤群 (33 例)	COVID-19 肺炎 23 例、急性心筋梗塞 2 例、悪性疾患下の貧血、急性左室不全、心突然死、COVID-19、虫垂炎、不動症候群、悪性新生物進行、失神、慢性腎臓病、腎結石症、肺塞栓症、循環虚脱、高血圧クリーゼ及び末梢動脈血拴症各 1 例 (重複あり)
プラセボ群 (54 例)	COVID-19 肺炎 37 例、COVID-19 例、不整脈、胃腸出血、食道静脈瘤出血、胆道仙痛、門脈血拴症、播種性結核、急性 COVID-19 後症候群、敗血症性ショック、細菌重複感染、前腕骨折、顎の骨折、意識消失、視神経炎、上矢状洞血拴症、尿管閉塞及び気胸各 1 例 (重複あり)

中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例 (COVID-19 肺炎、無力症) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は COVID-19 肺炎が回復、無力症が未回復であった。

日本人部分集団における安全性について、有害事象及び副作用⁶¹⁾ は、本剤群 61.5% (16/26 例) 及び 7.7% (2/26 例)、プラセボ群 50.0% (7/14 例) 及び 0% に認められた。本剤群で 2 例以上に認められた有害事象は、COVID-19 肺炎 6 例、便秘、発熱及びワクチン接種部位疼痛各 2 例であり、本剤群で認められた副作用は、注射部位知覚低下及び発熱各 1 例であった。器官別大分類の心臓障害又は血管障害に分類される有害事象は、本剤群 2 例 [第一度房室ブロック、結節性調律及び深部静脈血拴症各 1 例 (重複あり)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群 1 例 (COVID-19 肺炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) は、本剤群 7 例 [COVID-19 肺炎 6 例、虫垂炎及び不動症候群各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 2 例 (COVID-19 肺炎 2 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は COVID-19 肺炎 1 例が死亡、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又は SARS-CoV-2 の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験、感染源への曝露前投与）、及び SARS-CoV-2 感染者と接触した可能性があり、SARS-CoV-2 による感染症を発症するリスクがある被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験（STORM CHASER 試験、感染源への曝露後投与）において、主要評価項目はいずれも治験薬投与後 183 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状⁶²⁾ が認められ、かつ RT-PCR 陽性が確認された被験者（イベント）に基づく相対リスク減少率⁶³⁾ と設定した。主要評価項目について、症状は米国疾病対策予防センター（CDC）による症状のリスト⁶⁴⁾ に基づいて定義し、RT-PCR のタイミングは、SARS-CoV-2 の感染成立から症状発現までの期間が通常 2～8 日、ウイルス検出可能な期間が最長 15 日であるとの報告（J Infect 2020; 81: 357-371）を踏まえ、症状発現後 3 日以内に検体を採取することを推奨し、症状発現の 5 日前から 10 日後までの検査結果を有効性の解析に採用した。また、有効性解析対象集団は、PROVENT 試験では FAS のうちベースラインで SARS-CoV-2 の感染が認められた被験者を除いた FPAS、STORM CHASER 試験では FAS とした。

主要評価項目の結果は表 44 のとおりであり、有効性解析対象集団での本剤群とプラセボ群との比較において、PROVENT 試験では統計学的な有意差が認められたものの、STORM CHASER 試験では統計学的な有意差は認められなかった。

表 44 主要評価項目の結果

（PROVENT 試験：FPAS、2021 年 5 月 5 日データカットオフ、STORM CHASER 試験：FAS、2021 年 4 月 7 日データカットオフ）

	PROVENT 試験 (曝露前投与)		STORM CHASER 試験 (曝露後投与)	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
イベント発現割合	0.2% (8/3,441 例)	1.0% (17/1,731 例)	3.1% (23/749 例)	4.6% (17/372 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	76.7 [46.1, 90.0] %		33.3 [-25.9, 64.7] %	
p 値 ^{a) b)}	< 0.001		0.212	

イベントを発現する前に SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の適切性を判断するための盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又はその他の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防薬（発症抑制薬）投与が実施された被験者は PROVENT 試験では盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又は予防薬投与が実施された時点のいずれか早い方で打ちりとされた。STORM CHASER 試験ではそれらの事象の有無に関わらず治験薬投与後 183 日目までのイベントに基づき解析された。

a) PROVENT 試験では投与群及び同意取得時の年齢（60 歳以上、60 歳未満）を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデル、STORM CHASER 試験では投与群を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定された。

b) 有意水準両側 5%

⁶²⁾ 発現期間を問わない以下のいずれかの症状 [発熱、息切れ、呼吸困難、新たに発現した錯乱（60 歳以上のみ）、食欲不振又は食事量の減少（60 歳以上のみ）、酸素投与量の増加（60 歳以上かつベースラインで酸素投与ありのみ）]、又は 2 日間以上続く以下のいずれかの症状 [寒気、咳嗽、疲労、筋肉痛、体の痛み、頭痛、新たに発現した味覚消失、新たに発現した嗅覚消失、咽頭痛、鼻閉、鼻汁、悪心、嘔吐、下痢]

⁶³⁾ $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

⁶⁴⁾ <https://web.archive.org/web/20200701020729/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>（最終確認日：2022 年 7 月 5 日）

STORM CHASER 試験の主要評価項目で統計的に有意な差が認められなかった要因について、当該試験では、SARS-CoV-2 感染が確認された者に 8 日以内に接触した可能性がある者を組み入れたが、感染源への曝露から症状発現までの期間の中央値 [95%信頼区間] が 5.1 日 [4.5, 5.8 日] と報告されていること (Ann Intern Med 2020; 172: 577-82) 等を踏まえると、一部の被験者では治験薬が投与された時点で既に潜伏期間の後期に進行しており、症状発現を抑制するには本剤の投与が遅すぎた可能性が考えられた。一方、SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は死亡⁶⁵⁾ は、プラセボ群 1 例に認められたが本剤群では認められなかったこと、組み入れられた大半の被験者 (95.7%) がベースライン時の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で陰性又は欠測であり、当該集団を対象とする事前に規定した主要評価項目の解析において、相対リスク減少率は 73.2 [95%信頼区間: 27.1, 90.1] %であったこと等を踏まえると、感染源への曝露後に本剤を投与した場合の発症抑制効果も示唆されたと考える。以上より、感染源への曝露前及び曝露後のいずれにおいても、本剤は SARS-CoV-2 による感染症に対する発症抑制効果を有すると考える。

PROVENT 試験における有効性解析対象集団 (FPAS) では、ベースライン時に SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が陽性の者を除外したが、RT-PCR 検査の結果によらない FAS での主要評価項目の結果においても本剤の一定の有効性は示された (表 45)。SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制について、本剤投与前に SARS-CoV-2 感染の有無を確認することは、本剤の投与を不適切に遅らせることになること等から、SARS-CoV-2 感染の検査能力に限りがあることも勘案して、本剤は感染の有無に関わらず投与可能とすることが適切と考える。

表 45 主要評価項目の結果 (PROVENT 試験)

	2021 年 5 月 5 日データカットオフ		2021 年 8 月 29 日データカットオフ	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体 (FAS)				
イベント発現割合	0.3% (11/3,460 例)	1.0% (17/1,737 例)	0.4% (14/3,460 例)	1.8% (31/1,737 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	68.1 [31.9, 85.1] %		78.2 [59.0, 88.4] %	
ベースライン時の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が陰性又は欠測 (FPAS)				
イベント発現割合	0.2% (8/3,441 例)	1.0% (17/1,731 例)	0.3% (11/3,441 例)	1.8% (31/1,731 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	76.7 [46.1, 90.0] %		82.8 [65.8, 91.4] %	
ベースライン時の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が陽性				
イベント発現割合	15.8% (3/19 例)	0% (0/6 例)	15.8% (3/19 例)	0% (0/6 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	-		-	

- : 算出できず

イベントを発現する前に SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の適切性を判断するための盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又はその他の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防薬 (発症抑制薬) 投与が実施された被験者は盲検解除、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種又は予防薬投与が実施された時点のいずれか早い方で打ち切りとされた。

a) 投与群及び同意取得時の年齢 (60 歳以上、60 歳未満) を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定された。

日本人における有効性について、海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験) に日本人は組み入れられていないものの、国内外で SARS-CoV-2 による感染症の症状は同様であること、チキサゲビマブ及びシルガビマブは外来性因子に対する抗体製剤であること、日本人と外国人との間でチキサゲビマブ及びシルガビマブの PK に明らかな差異は認められていないこと (6.R.1 参照) 等から、海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験) の成績に基づき日本人における有効性は期待できると考える。

⁶⁵⁾ 肺炎 (発熱、咳嗽、頻呼吸又は呼吸困難、及び肺浸潤) 又は低酸素血症 (室内気の SpO₂ 90%未満又は重度の呼吸窮迫) が認められ、かつ WHO Clinical Progression Scale スコアが 5 以上 [マスク又は鼻カニューレによる酸素投与を伴う入院 (スコア 5) 以上の状態 (Lancet Infect Dis 2020; 20: e192-e197)] と定義

SARS-CoV-2 の変異株の影響について、海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験）の実施時期に実施国で認められた主な SARS-CoV-2 は、両試験ともに WHO によるギリシャ文字の呼称がない系統、B.1.1.7 系統（Alpha）、B.1.427/B.1.429 系統（Epsilon）であり、その他、B.1.351 系統（Beta）⁶⁶⁾、P.1 系統（Gamma）、B.1.617.2/AY.2 系統（Delta）、B.1.525 系統（Eta）⁶⁶⁾、B.1.526 系統（Iota）、B.1.621 系統（Mu）も報告された。また、PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験において、それぞれ 21 例（本剤群 6 例、プラセボ群 15 例）及び 19 例（本剤群 12 例、プラセボ群 7 例）について症状発現時の来院で塩基配列データが得られた。アレル頻度 25%以上で認められた WHO によるギリシャ文字の呼称がある系統は、PROVENT 試験で、B.1.1.7 系統（Alpha）8 例（プラセボ群 8 例）、B.1.351 系統（Beta）1 例（本剤群 1 例）、B.1.617.2 系統（Delta）3 例（プラセボ群 3 例）、B.1.429 系統（Epsilon）2 例（本剤群 2 例）、STORM CHASER 試験で、B.1.1.7 系統（Alpha）9 例（本剤群 5 例、プラセボ群 4 例）、B.1.427/B.1.429 系統（Epsilon）3 例（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）であった。一方、2022 年 6 月の本邦における主な SARS-CoV-2 の流行株は Omicron 株で、その内訳は東京都で BA.2 系統（67.1%）、BA.5 系統（25.1%）、BA.2.12.2 系統（6.4%）、BA.4 系統（1.4%）であり⁶⁷⁾、臨床的有効性を直接検討可能な臨床試験成績は得られていないものの、主な流行株である BA.2 系統に対して、*in vitro* での検討においてチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の大きな低下は確認されていない。

機構は、以下のように考える。

PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験において試験開始後に事前に規定していなかった主解析時点の変更（7.2.1 及び 7.2.2 参照）が行われたことについて、SARS-CoV-2 による感染症の発生状況並びにワクチンの開発及び普及状況の変化を踏まえるとやむを得なかったと考えられ、いずれも二重盲検下での変更であったことから当該試験成績に基づき有効性を評価することは可能と考える。したがって、PROVENT 試験（感染源への曝露前投与）の成績を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症患者の濃厚接触者ではない者における、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する本剤の有効性は示されたと考える。一方、STORM CHASER 試験（感染源への曝露後投与）の有効性解析対象集団（FAS）の主要評価項目で統計学的に有意な差が認められなかったことについて、感染源への曝露から本剤投与までの時間（被験者の組み入れ時期）が有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、得られた試験成績から、SARS-CoV-2 による感染症患者の濃厚接触者における、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する本剤の有効性が示されたと結論付けることは困難と考える。

PROVENT 試験における有効性解析対象集団（FPAS）では、ベースライン時に SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が陽性の者は除外されたものの、RT-PCR 検査の結果によらない FAS での主要評価項目の結果においても本剤の一定の有効性は示されたこと等を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制については、本剤投与前に SARS-CoV-2 感染の有無を検査することは必須とせず、感染の有無に関わらず投与可能とすることは妥当と考える。

日本人における有効性について、海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験）に日本人は組み入れられていないものの、申請者の説明のとおり、国内外で SARS-CoV-2 による感染症の症状は同様であること、チキサゲビマブ及びシルガビマブは外来性因子に対する抗体製剤であること、日

⁶⁶⁾ PROVENT 試験の実施国でのみ報告された。

⁶⁷⁾ 2022 年 6 月 14～20 日に実施された検査結果に基づく東京都での発生状況 [東京都福祉保健局：https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_001/021/799/91/20220630_13.pdf（最終確認日：2022 年 7 月 1 日）]

本人と外国人との間でチキサゲビマブ及びシルガビマブの PK に明らかな差異は認められていないこと（6.R.1 参照）等から、日本人において一定の有効性は期待できると判断した。

なお、変異株に対する本剤の有効性については、製造販売後も引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.1.2 SARS-CoV-2 による感染症の治療について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症の治療に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験）において、主要評価項目は治験薬投与後 29 日目までの SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は理由を問わない死亡が認められた被験者（イベント）に基づく相対リスク減少率⁶⁸⁾ と設定した。主要評価項目は ICMRA の推奨事項⁶⁹⁾ を参考に疾患の重症化に基づく設定とし、SARS-CoV-2 による感染症の重症化⁷⁰⁾ は WHO Working Group が作成した臨床試験のためのガイダンス (Lancet Infect Dis 2020; 20: e192-97) に基づいて定義した。

主要評価項目の結果は表 46 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められたことから、SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の治療の有効性は示されたと考える。

表 46 主要評価項目の結果（mFAS、2021 年 8 月 21 日データカットオフ）

	TACKLE 試験（治療）	
	本剤群	プラセボ群
イベント発現割合	4.4% (18/407 例)	8.9% (37/415 例)
相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	50.5 [14.6, 71.3] %	
p 値 ^{b)}	0.010	

イベントを発現する前に中止・脱落又は追跡不能となった被験者は解析には含まれなかった。

a) 症状発現からの日数（5 日以下、5 日超）及び SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク（高、低）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法により推定された。

b) 有意水準両側 5%、症状発現からの日数（5 日以下、5 日超）及び SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク（高、低）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

TACKLE 試験における主な部分集団解析の結果は、表 47 のとおりであった。症状発現から投与までの期間が短いほど相対リスク減少率が大きくなる傾向が認められた。また、重症化リスク因子を有しない患者集団の割合は全体集団の 10.4%と限定的であり、明確な結論を導くことは困難であるものの、当該集団における結果は全体集団と同様の傾向を示したことから、重症化リスク因子を有しない患者においても本剤による治療は有益であると考えられる。

⁶⁸⁾ $\{1 - (\text{本剤群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

⁶⁹⁾ <http://icmra.info/drupal/news/20july2020/summary>（最終確認日：2022 年 7 月 5 日）

⁷⁰⁾ 肺炎（発熱、咳嗽、頻呼吸又は呼吸困難、かつ肺浸潤）又は低酸素血症〔酸素飽和度が 90%未満（室内気）又は重度呼吸窮迫〕が認められ、かつ WHO の Clinical Progression Scale スコアが 5 以上と定義された。

表 47 主要評価項目の部分集団解析 (mFAS、2021年8月21日データカットオフ)

		本剤群 (407例)	プラセボ群 (415例)
症状発現から投与 までの期間	7日以下	イベント発現割合	4.4% (18/407例)
		相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{b)}	50.5 [14.6, 71.3] %
	5日以下	イベント発現割合	3.6% (9/253例)
		相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{b)}	66.9 [31.1, 84.1] %
	3日以下	イベント発現割合	1.1% (1/90例)
		相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{b)}	88.0 [9.4, 98.4] %
SARS-CoV-2による 感染症の重症化 リスク因子 ^{a)}	あり	イベント発現割合	4.7% (17/364例)
		相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{b)}	47.5 [7.5, 70.2] %
	なし	イベント発現割合	2.3% (1/43例)
		相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{b)}	75.4 [-115.1, 97.2] %

イベントを発現する前に中止・脱落又は追跡不能となった被験者は解析には含まれなかった。

a) 65歳以上、がん、慢性肺疾患又は中等度～重度の喘息、肥満 (BMI 30 kg/m² 超)、高血圧、心血管疾患 (脳卒中の既往歴を含む)、糖尿病、慢性腎疾患、慢性肝疾患、免疫抑制状態 (固形臓器移植、血液又は骨髄移植、免疫不全、HIV 感染、コルチコステロイドの使用又はその他の免疫抑制剤の使用)、鎌状赤血球症、喫煙 (現在又は過去)

b) 症状発現からの日数 (5日以下、5日超) 及び SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク (高、低) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法により推定された。

TACKLE 試験の mFAS における日本人は 9 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 3 例) であり、主要評価項目のイベントはいずれの被験者でも認められなかったこと等から、日本人集団の結果について明確な結論を導くことは困難である。しかしながら、SARS-CoV-2 による感染症について、国内外で流行株、診断基準、重症度分類及び治療選択肢に大きな差異はないこと⁷¹⁾、チキサゲビマブ及びシルガビマブは外来性因子に対する抗体製剤であること、チキサゲビマブ及びシルガビマブの PK が日本人と外国人で大きく異なる可能性は低いと考えられること (6.R.1 参照) 等を踏まえ、TACKLE 試験全体の成績に基づき、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者における本剤の有効性は期待できると考える。なお、TACKLE 試験の日本人集団において、SARS-CoV-2 による感染症に起因する有害事象がプラセボ群よりも本剤群で多く認められたが、これは本剤群とプラセボ群で症状発現から投与までの期間に偏りが認められたことが要因の一つと考えられ、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。

TACKLE 試験において、834 例 (本剤群 413 例、プラセボ群 421 例) でベースライン時に検出された SARS-CoV-2 の塩基配列データが得られ、このうちアレル頻度 25%以上で認められた変異株 (WHO によるギリシャ文字の呼称がある系統)、及びその変異株別の主要評価項目の結果は表 48 のとおりであった。

⁷¹⁾ 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 7.2 版 (2022 年 5 月 9 日)、Living guidance for clinical management of COVID-19 : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2> (最終確認日: 2022 年 7 月 5 日)、Lancet Infect Dis 2020; 20: e192-97

表 48 TACKLE 試験において認められた変異株別の主要評価項目の結果 (2021 年 8 月 21 日データカットオフ)

系統	変異株の検出割合	イベント発現割合		相対リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}
		本剤群 (413 例)	プラセボ群 (421 例)	
B.1.1.7 系統 (Alpha)	30.9% (258/834 例)	5.0% (7/139 例)	5.9% (7/119 例)	16.0 [-134.7, 69.9] %
B.1.351 系統 (Beta)	0.1% (1/834 例)	— (0/0 例)	0% (0/1 例)	—
P.1 系統 (Gamma)	0.1% (1/834 例)	0% (0/1 例)	— (0/0 例)	—
P.1.1 系統 (Gamma)	10.0% (83/834 例)	8.1% (3/37 例)	17.4% (8/46 例)	50.1 [-76.9, 85.9] %
B.1.617.2 系統 (Delta)	7.9% (66/834 例)	3.0% (1/33 例)	12.1% (4/33 例)	70.6 [-107.4, 95.8] %
C.37 系統 (Lambda)	2.4% (20/834 例)	0% (0/11 例)	11.1% (1/9 例)	100 [-, -] %
B.1.621 系統 (Mu)	0.1% (1/834 例)	— (0/0 例)	0% (0/1 例)	—
B.1.621.1 系統 (Mu)	0.1% (1/834 例)	— (0/0 例)	0% (0/1 例)	—

—: 算出できず

イベントを発現する前に中止・脱落又は追跡不能となった被験者は解析には含まれなかった。

a) 症状発現からの日数 (5 日以下、5 日超) 及び SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク (高、低) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法により推定された。

一方、2022 年 6 月時点の本邦における主な SARS-CoV-2 の流行株は Omicron 株で、その内訳は東京都で BA.2 系統 (67.1%)、BA.5 系統 (25.1%)、BA.2.12.2 系統 (6.4%)、BA.4 系統 (1.4%) であり⁶⁷⁾、臨床の有効性を直接検討可能な臨床試験成績は得られていないものの、主な流行株である BA.2 系統に対して、*in vitro* での検討においてチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の大きな低下は確認されていない。

機構は、以下のように考える。

TACKLE 試験において試験開始後に事前に規定していなかった主解析時点の変更 (7.2.3 参照) が行われたことについて、SARS-CoV-2 による感染症の発生状況並びにワクチンの開発及び普及状況の変化を踏まえるとやむを得なかったと考える。また、いずれも二重盲検下での変更であったことから当該試験成績に基づき有効性を評価することは可能であり、TACKLE 試験の成績を踏まえ、酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性は示されたと考える。

日本人における有効性について、TACKLE 試験の日本人集団における主要評価項目の結果ではいずれの投与群でもイベントの発現は認められなかったが、国内外で流行株、診断基準、重症度分類及び治療選択肢に大きな差異はないこと、チキサゲビマブ及びシルガビマブは外来性因子に対する抗体製剤でありヒト組織と交差性を示さないこと、チキサゲビマブ及びシルガビマブの PK が日本人と外国人で大きく異なる可能性は低いと考えられること (6.R.1 参照) 等を踏まえると、日本人においても一定の有効性は期待できると判断した。

なお、変異株に対する本剤の有効性については、製造販売後も引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

また、重症化リスク因子を有しない患者への本剤の投与についても、7.R.3 で引き続き議論する。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.1.3 本剤投与後の SARS-CoV-2 変異の発現について

申請者は、本剤投与後の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の変異の発現について、以下のように説明している。

TACKLE 試験⁷²⁾の本剤群の18例について、ベースライン時点及び治験薬投与後における SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の塩基配列データが得られた。本剤投与後に新たな変異が認められた被験者は6/18例 [アレル頻度 25%以上の変異4例 (計18アミノ酸残基)、アレル頻度 3~25%の変異6例 (計17アミノ酸残基)] であった。認められた変異のうち16/35アミノ酸残基の変異について、シュードタイプウイルスを用いてチキサゲビマブ及びシルガビマブの中和活性に対する影響が検討され、その結果、すべての変異について対照株(Wuhan-Hu-1株/D614G)に対する中和活性の変化倍率は10倍未満であった。なお、本剤投与後に新たな変異が認められたいずれの被験者においても、主要評価項目のイベントである SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は理由を問わない死亡は認められなかった。

機構は、現時点では、本剤投与後にチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用時の中和活性が著しく低下する SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の変異は認められていないものの、新たな変異の発現について、製造販売後に引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験、STORM CHASER 試験及び TACKLE 試験) における安全性の概要は表 49 のとおりであり、本剤群とプラセボ群における有害事象や副作用の発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 49 第Ⅲ相試験における安全性の概要 (安全性解析対象集団)^{a)}

	PROVENT 試験 (曝露前発症抑制)		STORM CHASER 試験 (曝露後発症抑制)		TACKLE 試験 (治療)	
	本剤群 ^{b)} (3,461例)	プラセボ群 (1,736例)	本剤群 ^{b)} (749例)	プラセボ群 (372例)	本剤群 ^{b)} (452例)	プラセボ群 (451例)
有害事象	1,417 (40.9)	698 (40.2)	229 (30.6)	150 (40.3)	132 (29.2)	163 (36.1)
副作用	293 (8.5)	119 (6.9)	34 (4.5)	22 (5.9)	23 (5.1)	21 (4.7)
重篤な有害事象	92 (2.7)	42 (2.4)	9 (1.2)	7 (1.9)	33 (7.3)	54 (12.0)
死亡に至った有害事象	7 (0.2)	5 (0.3)	0	0	6 (1.3)	6 (1.3)
中止に至った有害事象 例数 (%)	4 (0.1) ^{c)}	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.4)

a) PROVENT 試験：2021年6月29日データカットオフ、STORM CHASER 試験：2021年6月19日データカットオフ、TACKLE 試験：2021年8月21日データカットオフ

b) PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験の用量は各 150 mg、TACKLE 試験の用量は各 300 mg

c) うち3例は死亡後に中止に至った有害事象として誤って報告された。

TACKLE 試験における日本人での安全性の概要は表 50 のとおりであった。全体集団と比較して日本人集団で有害事象の発現割合が高い傾向を示したが、日本人集団で全体集団と比較して特定の有害事象

⁷²⁾ 2021年8月21日データカットオフ

の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、日本人集団においてプラセボ群よりも本剤群で有害事象の発現割合がやや高かったが、COVID-19 肺炎を除き、いずれの事象も重症度分類では軽度又は中等度と判定された。日本人集団においてプラセボ群よりも本剤群で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、本剤群で複数例に認められた重篤な有害事象は COVID-19 肺炎のみであり、いずれも本剤との因果関係は否定されており、特段の安全性上の懸念が認められなかった。

また、日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (D8850C00005 試験) において認められた有害事象はいずれも軽度であり、特段の安全性上の懸念は認められていない。

表 50 日本人における安全性の概要
(TACKLE 試験、安全性解析対象集団、2021 年 8 月 21 日データカットオフ)

	本剤群 (26 例)	プラセボ群 (14 例)
有害事象	16 (61.5)	7 (50.0)
副作用	2 (7.7)	0
重篤な有害事象	7 (26.9)	2 (14.3)
死亡に至った有害事象	1 (3.8)	0
中止に至った有害事象	0	0

例数 (%)

第 III 相試験 (PROVENT 試験、STORM CHASER 試験及び TACKLE 試験) 及び国内外第 I 相試験 (D8850C00001 試験及び D8850C00005 試験) において、アナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応 (免疫複合体疾患を含む) 並びに注射部位反応が注目すべき有害事象として収集された。注目すべき有害事象は、PROVENT 試験において本剤群 2.7% (92/3,461 例)、プラセボ群 2.1% (37/1,736 例)、STORM CHASER 試験において本剤群 0.7% (5/749 例)、プラセボ群 1.3% (5/372 例)、TACKLE 試験において本剤群 3.3% (15/452 例)、プラセボ群 3.3% (15/451 例) に認められ、本剤群とプラセボ群における注目すべき有害事象の発現割合に大きな差異は認められず、大部分の事象は注射部位反応であった。アナフィラキシーは PROVENT 試験の本剤群 1 例で報告され、非重篤であり、治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった⁷³⁾。TACKLE 試験に組み入れられた日本人及び国内外第 I 相試験 (D8850C00001 試験及び D8850C00005 試験) において、注目すべき有害事象は認められなかった。なお、米国 Emergency Use Authorization 以降、ワクチン接種が推奨されない者のうち、ワクチン接種による重篤な過敏症の既往がある者に対して本剤を投与したとき、関連性は明確ではないものの、過敏症反応が複数報告されている⁷⁴⁾。

本剤の海外での承認又は使用許可取得後、2022 年 3 月 31 日までに、本剤が 1,079,628 単位出荷され、222 例 654 件 (うち重篤 67 例 153 件) の安全性情報が得られた。集積された主な有害事象は、頭痛 33 件、疲労 26 件、COVID-19 18 件、悪心 16 件、悪寒 14 件であった。死亡に至った有害事象は 7 例 11 件 [心停止及び死亡各 2 例、脳死、くも膜下出血、頭痛、突然死、溶血性貧血、心室細動及び急性心イベント各 1 例 (重複あり)] 集積され、このうち 3 例 [頭痛、溶血性貧血、心室細動、急性心イベント、心停止、死亡各 1 例 (重複あり)] は報告者による判定では本剤との因果関係ありとされたが、いずれの患者も複合的な既存疾患を有していたことから予測できないものではなく、安全性上の懸念を示唆する傾向やパターンは認められなかった。以上より、本剤の海外での承認又は使用許可取得後に新たな安全

⁷³⁾ 当該症例は呼吸困難及び頭痛に基づき治験責任 (分担) 医師によりアナフィラキシーと報告されたが、治験実施計画書で規定したアナフィラキシーの基準には該当するものではなかった。

⁷⁴⁾ Emergency Use Authorization (EUA) for EVUSHELD Center for Drug Evaluation and Research Review Memorandum : <https://www.fda.gov/media/158520/download> (最終確認日: 2022 年 7 月 5 日)

性の懸念は示されておらず、臨床試験で確認された安全性プロファイルと異なる傾向は認められていないと考える。

以上より、本剤の安全性プロファイルは許容可能であると考え。なお、臨床試験において過敏症（アナフィラキシーを含む）が報告されていること等から、当該リスクについては添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制に対する本剤の安全性リスクは許容可能と考える。ただし、アナフィラキシーを含む過敏症については、海外第Ⅲ相試験等において得られた情報を踏まえて適切に注意喚起を行う必要がある。また、これまでに得られている日本人における安全性データは限定的であるものの特段の安全性上の懸念は認められておらず、また、本剤が外来性因子に対する抗体であり、ヒト組織に交差性を示さないこと等から、日本人と外国人で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いと判断した。ただし、日本人における安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し医療現場に適切に情報提供する必要がある。

なお、心血管障害については、7.R.2.2 で議論する。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2.2 心血管系リスクについて

申請者は、本剤の心血管系リスクについて、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験）における器官別大分類の心臓障害に分類される重篤な有害事象の発現状況は表 51 のとおりであり、発現割合はプラセボ群（0.3%）と比較して、本剤群（0.7%）で高い傾向が認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、死亡に至った有害事象は、本剤群 4 例（不整脈、うっ血性心不全、心肺停止及び心筋梗塞各 1 例）に認められた。

表 51 器官別大分類の心臓障害に分類される重篤な有害事象
（PROVENT 試験、安全性解析対象集団、2021 年 8 月 29 日データカットオフ）

事象名	本剤群 (3,461 例)	プラセボ群 (1,736 例)
心臓障害	23 (0.7)	5 (0.3)
急性心筋梗塞	4 (0.1)	2 (0.1)
心筋梗塞	5 (0.1)	0
うっ血性心不全	4 (0.1)	0
心房細動	1 (<0.1)	2 (0.1)
急性左室不全	0	1 (0.1)
狭心症	1 (<0.1)	0
不整脈	1 (<0.1)	0
冠動脈硬化症	1 (<0.1)	0
心不全	1 (<0.1)	0
急性心不全	1 (<0.1)	0
心肺停止	1 (<0.1)	0
心拡大	1 (<0.1)	0
心筋症	1 (<0.1)	0
冠動脈疾患	1 (<0.1)	0
発作性房室ブロック	1 (<0.1)	0

例数 (%)、MedDRA ver.24.0

国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験）において、器官別大分類の心臓障害に分類される重篤な有害事象は、本剤群 2/452 例 [急性心筋梗塞 2 例、急性左室不全 1 例（重複あり）]、プラセボ群 1/451 例（不

整脈)、死亡に至った有害事象は、本剤群 1/451 例(急性左室不全)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、海外第Ⅲ相試験(STORM CHASER 試験)及び国内外第Ⅰ相試験(D8850C00001 試験及び D8850C00005 試験)において器官別大分類の心臓障害に分類される重篤な有害事象は認められなかった。

第Ⅲ相試験(PROVENT 試験及び TACKLE 試験)において、心臓障害に関する重篤な有害事象が認められた被験者は、いずれもベースライン時に心血管疾患のリスク因子又は既往歴⁷⁵⁾を有していた。また、チキサゲビマブ及びシルガビマブはヒト組織に交差性を示さず(5.6.1 参照)、カニクイザルにおいて心血管系に対する影響は認められなかった(3.3 参照)。以上の点等を踏まえ、心血管系事象については本剤と関連性のある副作用ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

心血管疾患のリスク因子又は既往歴を有する者における本剤投与による心臓障害に関連する事象の発現リスクについて、現時点では明確ではないものの検討された例数は限られていることから、欧米と同様に添付文書等で注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後に引き続き情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関して、本邦では SARS-CoV-2 による感染症の予防を効能・効果とする複数のワクチンが承認されており、第一選択肢はワクチン接種である。しかしながら、ワクチン接種が推奨されない者又はワクチン接種による十分な免疫応答が得られない可能性がある者では、本剤の投与が選択肢となると考える。また、ワクチン接種による十分な免疫応答が得られない可能性がある者については、臨床試験の選択基準及び米国国立衛生研究所(NIH)のガイドライン⁷⁶⁾に基づき、重症複合免疫不全症の患者、血液悪性腫瘍に対して積極的な治療を受けている患者、免疫抑制剤による治療を受けている患者等とすることが適切と考える。

SARS-CoV-2 による感染症の治療に関して、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第 7.2 版(2022 年 5 月 9 日)における軽症～中等症Ⅰの患者に対する治療薬として、レムデシビル、カシリビマブ及びイムデビマブ、ソトロビマブ、モルヌピラビル、並びにニルマトレルビル及びリトナビルが本邦で承認されている。一方、カシリビマブ及びイムデビマブ等の一部の薬剤については Omicron 株に対する中和活性が低下することが示唆され、本邦での使用が制限されている。本剤は、国際共同第Ⅲ相試験(TACKLE 試験)において、酸素投与を要しない酸素飽和度 92%(室内気)以上の SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性及び安全性が示された。したがって、本剤は軽症～中等症Ⅰに相当する SARS-CoV-2 による感染症患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

⁷⁵⁾ 2 型糖尿病、動脈性高血圧、心臓疾患の既往、喫煙、肥満、高コレステロール血症、高齢等

⁷⁶⁾ <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prioritization-of-therapeutics/> (最終確認日: 2022 年 7 月 5 日)

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関して、感染症の予防はワクチン接種が基本であること、本邦において SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンが複数承認されており、比較的高い予防効果が示されていることを踏まえると、本剤はワクチンの代替となるものではなく、ワクチン接種が推奨されない者又はワクチン接種による十分な免疫応答が得られない可能性がある者における選択肢になると考える。また、本剤の投与対象については、学会のガイドライン等も活用しつつ、臨床における混乱を避けるための適切な情報提供等の方策が取られる必要があると考える。さらに、7.R.1.1 における検討を踏まえ、本剤の投与は SARS-CoV-2 による感染症患者の濃厚接触者ではない者（感染源への曝露前）のみに限られる旨を注意喚起する必要があると考える。

SARS-CoV-2 による感染症の治療に関して、本剤は軽症～中等症 I の患者に対する治療選択肢の一つになると考える。また、国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験）では、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子の有無に関わらず組入れが可能であり全体集団で本剤の有効性が示されているものの、重症化リスク因子を有しない患者集団の割合は全体集団の 10.4%であったことを踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の治療における投与対象は、他の中和抗体薬と同様に、重症化リスク因子を有する患者とすることが適切と考える。

なお、*in vitro* での検討において、一部の Omicron 株でチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の低下が認められたこと（3.1.3.3 参照）から、最新の流行株の情報を踏まえ、有効性について引き続き情報収集に努めるとともに、本剤投与の適切性を検討するように注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を「SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

非臨床試験結果、海外第 I 相試験（D8850C00001 試験）結果等に基づく検討を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験）ではチキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を併用で単回筋肉内注射、SARS-CoV-2 による感染症の治療の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験）ではチキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg を併用で単回筋肉内注射と用法・用量を設定し（6.R.2 参照）、有効性及び安全性が示された（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。したがって、発症抑制に関する用法・用量はチキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を併用で単回筋肉内注射、治療に関する用法・用量はチキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg を併用で単回筋肉内注射とすることが適切と考える。また、18 歳未満の小児における本剤の有効性及び安全性に関するデータは得られていないものの、臨床薬理における検討を踏まえ（6.R.3 参照）、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児を投与対象に含め、成人と同じ用法・用量を設定することが適切と考える。

なお、本剤を反復投与したときの臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本剤を再投与することは適切ではないと考える。本剤を反復投与したときの安全性、忍容性等については、実施中のPROVENT試験のサブスタディ（D8850C00002試験）⁷⁷⁾及びENDURE試験（D8850C00010試験）⁷⁸⁾で評価予定である。

機構は、以下のように考える。

6.R.2、6.R.3、7.R.1及び7.R.2における検討を踏まえ、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児において、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制に関する用法・用量はチキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを併用で単回筋肉内注射、SARS-CoV-2による感染症の治療に関する用法・用量はチキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mgを併用で単回筋肉内注射とすることは可能と判断した。ただし、12歳以上かつ体重40kg以上の小児における臨床試験成績は得られていないことから、当該小児集団を対象とする実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られ次第、12歳以上かつ体重40kg以上の小児における用法・用量の妥当性を評価し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

なお、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制について、本剤はワクチンの効果が不十分と考えられる又は接種が推奨されない者における選択肢になると想定されることから、再投与時の有効性及び安全性については引き続き検討する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に使用成績調査等の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。

機構は、日本人にチキサゲビマブ及びシルガビマブを併用投与した経験は限られていること、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与後に過敏症（アナフィラキシーを含む）が報告されていること（7.R.2.1参照）、第Ⅲ相試験でプラセボ群と比較して本剤群で心臓障害に関連する重篤な有害事象が高い頻度で認められたこと（7.R.2.2参照）等を踏まえ、製造販売後に日本人における安全性を確認するための使用成績調査を実施する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

⁷⁷⁾ PROVENT試験に組み入れられた被験者を対象に、以下の用法・用量で本剤を反復投与したときの安全性、免疫原性、PKを検討する非盲検試験

- 12カ月間隔投与群：PROVENT試験においてチキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを併用で筋肉内注射した365日後にチキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを併用で筋肉内注射
- 6カ月間隔投与群：PROVENT試験のプラセボを筋肉内注射した365日後にチキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを併用で筋肉内注射、その182日後にチキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを併用で筋肉内注射

⁷⁸⁾ 成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児を対象に、以下の用法・用量で本剤を反復投与したときの安全性、免疫原性、PK、薬力学プロファイルを検討する非盲検試験

- A群（100例）：チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mgを併用で筋肉内注射し、以降12カ月間、3カ月毎にチキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを併用で筋肉内注射（合計5回の投与）
- B群（100例）：チキサゲビマブ600mg及びシルガビマブ600mgを併用で静脈内投与し、以降12カ月間、6カ月毎にチキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mgを併用で筋肉内注射（合計3回の投与）

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

特例承認に係る報告（2）

令和4年8月18日

申請品目

[販売名] エバシエルド筋注セット
[一般名] チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月9日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、特例承認に係る報告（1）に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 用法・用量について

本剤の承認申請時の SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する用法・用量は、チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を併用で筋肉内注射（各 150 mg IM）とされていたが、専門協議後に申請者より、以下の理由等から、用法・用量を、チキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg を併用で筋肉内注射（各 300 mg IM）とすることが可能と考える旨の説明がなされた。

- 2022年7月現在、国内の主な SARS-CoV-2 の流行株は BA.2 系統から BA.5 系統に置き換わりつつあり、BA.4/BA.5 系統の S タンパク質の主要変異を有するシュードウイルス粒子に対するチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性は、参照株と比較して 33～65 倍低下（ $EC_{50}=65\sim 69\text{ ng/mL}$ ）したこと [特例承認に係る報告（1）「3.1.3.3 変異株に対する中和活性」参照]
- in vitro* 中和活性に基づき BA.4/BA.5 系統に対する目標血清中濃度⁷⁹⁾を設定し、投与後3カ月及び6カ月時点における目標血清中濃度の達成確率を算出したところ、各 150 mg IM 投与では、それぞれ 58%及び 1%、各 300 mg IM 投与では、それぞれ 97%及び 61%であったこと
- SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制について、各 300 mg IM 投与時の有効性に関する臨床試験成績は得られていないものの、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験）等において、安全性に特段の問題は認められていないこと

⁷⁹⁾ *in vitro* 中和活性： EC_{80} （ $EC_{50}\times 4$ ）、上気道移行率：鼻腔液/血清中濃度比（1.8%）に基づき、14.4 $\mu\text{g/mL}$ と設定された。

機構は、発症抑制に対する臨床試験で各 300 mg IM の投与は実施されておらず、上気道における薬物濃度と臨床的有効性の関連は明らかではないものの、米国において各 300 mg IM の用法・用量で Emergency Use Authorization が得られていること、各 300 mg IM 投与時の安全性に特段の問題は認められていないこと等を考慮すると、SARS-CoV-2 変異株の流行状況に応じて、特例承認品目である本剤の SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に係る用法・用量に、各 150 mg IM に加えて、各 300 mg IM を設定することは許容可能と考える。なお、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対して複数の用法・用量が使用可能となる点については、臨床現場における混乱を避けるための情報提供等の方策を申請者は適切に講じる必要があると考える。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、特例承認に係る報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 52 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 53 及び表 54 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシー等の重篤な過敏症	・心血管系事象	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 53 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供

表 54 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	・ 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 SARS-CoV-2 による感染症患者 ・ SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種が推奨されない者又は免疫機能低下等により SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種で十分な免疫応答が得られない可能性がある者で、濃厚接触者ではない者
観察期間	本剤投与後 6 カ月まで
予定症例数	700 例（登録例数として）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、合併症、併用薬剤、有害事象、本剤投与後の SARS-CoV-2 による感染症の発現状況、妊娠情報

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

＜SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制を効能・効果とした製造販売承認申請に係る資料＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、

CTD 5.3.5.1.1 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した⁸⁰⁾。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- Electronic Data Capture システムを適切に設定しなかったため、一部の症例において盲検性が維持されていたとは言い難い状況であった

〈SARS-CoV-2 による感染症を効能・効果とした製造販売承認申請に係る資料〉

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制を効能・効果とした製造販売承認申請に係る資料〉

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

〈SARS-CoV-2 による感染症を効能・効果とした製造販売承認申請に係る資料〉

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制

[用法・用量]

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ 300 mg を併用により筋肉内注射する。

⁸⁰⁾ CTD 5.3.4.1.1 及び CTD 5.3.5.1.2 において、Electronic Data Capture システムが適切に設定されていなかった。また、CTD 5.3.5.1.2 において、一部の症例において盲検性が維持されていたとは言い難い状況であった。

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ 150 mg を併用により筋肉内注射する。なお、SARS-CoV-2 変異株の流行状況等に応じて、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ 300 mg を併用により筋肉内注射することもできる。

（申請時より下線部追加）

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 3 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤の使用の成績に関する調査を行い、その結果を報告すること。
 - (2) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (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。
 - (2) 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。
 - (3) 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなると認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE2	Angiotensin converting enzyme 2	アンギオテンシン変換酵素 2
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCD	Antibody-dependent complement deposition	抗体依存性補体沈着
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ADE	Antibody-dependent enhancement of disease	抗体依存性疾患増強
ADNKA	Antibody-dependent natural killer cell activation	抗体依存性ナチュラルキラー細胞活性
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{inf}	Area under serum concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-x day}	Area under serum concentration-time curve up to x days	投与開始時から x 日目までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-xmonth}	Area under serum concentration-time curve up to x months	投与開始時から x カ月までの血清中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	生物学的利用能
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary Isoelectric Focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CE-SDS	Capillary gel electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	キャピラリー SDS ゲル電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C1q	Complement component 1q	補体成分 1q
CTD P	— (該当なし)	SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制を効能・効果とした製造販売承認申請に係る CTD
CTD T	— (該当なし)	SARS-CoV-2 による感染症を効能・効果とした製造販売承認申請に係る CTD
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELF	Endothelial lining fluid	内膜液
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EOPCB	End of production cell bank	生産終了時のセルバンク
ETFE	Ethylenetetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン共重合体
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局

略語	英語	日本語
FPAS	Full pre-exposure analysis set	－（該当なし）
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
GISAID	Global initiative on sharing avian influenza data	－（該当なし）
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPSEC	High Performance Size Exclusion Chromatography	高速サイズ排除クロマトグラフィー
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IM	Intramuscular	筋肉内投与
IV	Intravenous	静脈内投与
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LIVCA	Limit of in vitro cell age	イン・ビトロ細胞齢の上限
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
PFU	Plaque-forming units	プラーク形成単位
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMCB	Preliminary master cell bank	予備マスターセルバンク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
V _d	Volume of distribution	分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
医薬品医療機器等法	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）
医薬品医療機器等法施行令	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年 2 月 1 日政令第 11 号）
各 150 mg IM	－（該当なし）	チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg を併用で筋肉内注射

略語	英語	日本語
各 300 mg IM	－ (該当なし)	チキサゲビマブ 300 mg 及びシルガビマブ 300 mg を併用で筋肉内注射
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シルガビマブ	－ (該当なし)	シルガビマブ (遺伝子組換え)
シルガビマブ製剤	－ (該当なし)	1 バイアル中にシルガビマブ 150 mg を含有する製剤
チキサゲビマブ	－ (該当なし)	チキサゲビマブ (遺伝子組換え)
チキサゲビマブ製剤	－ (該当なし)	1 バイアル中にチキサゲビマブ 150 mg を含有する製剤
本剤	－ (該当なし)	エバシエルド筋注セット
本剤群	－ (該当なし)	チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用投与群