

エバシエルド筋注セット に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD7442

版番号 : ■■■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
AZD7442

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.5.1 開発に至った背景	4
1.5.2 申請効能について	4
1.5.3 開発の経緯	4
1.5.4 臨床試験の概略	4
1.5.5 臨床的有用性.....	4
1.5.6 申請効能以外の開発状況	4

図目次

図 1 「SARS-CoV-2 による感染症」を予定効能又は効果とする本品目の開発経緯 図	5
--	---

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
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 2

1.5.1 開発に至った背景

本剤の開発に至った背景については、臨床に関する概括評価 2.5.1 項に示した。

1.5.2 申請効能について

今回の本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請では、SARS-CoV-2 による感染症を予定する効能又は効果としている。効能又は効果（案）については、1.8.2 項添付文書（案）を参照されたい。また今回の申請を行う科学的背景については、臨床に関する概括評価 2.5.1.3 項及びその補遺を参照されたい。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯図は本文書の末尾に示した（図 1）。

1.5.4 臨床試験の概略

今回の本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請に関連する臨床試験の概略は臨床に関する概括評価 2.5.1.6 項及びその補遺に示した。

1.5.5 臨床的有用性

今回の本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請に関連する臨床的有用性については臨床に関する概括評価 2.5.6.4 項及びその補遺に示した。

1.5.6 申請効能以外の開発状況

本剤については、[REDACTED]を対象とした SARS-CoV-2 による感染症の治療の適応症についても開発が進められており、海外において小児患者を対象とした臨床試験が計画されている。また [REDACTED]についても開発が計画されている。

図 1 「SARS-CoV-2 による感染症」を予定効能又は効果とする本品目の開発経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2020	2021	2022
臨床	5.3.4.1.1	第 I 相試験 D8850C00001	◆ 8	-----	◆ 3
	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D8851C00001		◆ 1	----- 継続中

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD7442

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料
AZD7442

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
1.6.1 外国における使用状況	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要	4

表目次

表 1 主要国における承認/許可状況	3
--------------------------	---

1.6.1 外国における使用状況

2022 年 7 月 26 日現在、米国、英国、欧州を含む 26 の国または地域において本剤の使用が承認または許可されている。主要国の状況を表 1 に示した。

表 1 主要国における承認/許可状況

国名	承認/許可制度	承認/許可年月日
米国	Emergency Use Authorization	2021 年 12 月 8 日
英国	Conditional Approval	2022 年 3 月 17 日
欧州	Marketing Authorisation Approval	2022 年 3 月 28 日

1.6.2 主要国の添付文書の概要

米国 Fact Sheet（原文、和訳）、欧州 Summary of Product Characteristics（原文、和訳）及び企業中核データシートを添付資料とする。

【添付資料】

- ・ 米国 Fact Sheet（原文）
- ・ 米国 Fact Sheet（和訳）
- ・ 欧州 Summary of Product Characteristics（原文）
- ・ 欧州 Summary of Product Characteristics（和訳）
- ・ 企業中核データシート

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab)

HIGHLIGHTS OF EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA)

These highlights of the EUA do not include all the information needed to use EVUSHELD™ under the EUA. See the FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS for EVUSHELD.

EVUSHELD (tixagevimab) injection; (cilgavimab) injection, co-packaged for intramuscular use

Original EUA Authorized Date: 12/2021

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions (5.2): addition of new warning	05/2022
Dosage and Administration (2.3)	05/2022
Dosage and Administration (2.1, 17): modification of initial dosage and repeat dosing	04/2022
Adverse Reactions (6.1, 12.3): addition of TACKLE data	02/2022
Microbiology (12.4): updated neutralizing data	02/2022

EUA FOR EVUSHELD

The U.S. Food and Drug Administration has issued an EUA for the emergency use of the unapproved product EVUSHELD (tixagevimab co-packaged with cilgavimab), SARS-CoV-2 spike protein-directed attachment inhibitor, for the pre-exposure prophylaxis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric individuals (12 years of age and older weighing at least 40 kg):

- Who are not currently infected with SARS-CoV-2 and who have not had a known recent exposure to an individual infected with SARS-CoV-2 and
- Who have moderate to severe immune compromise due to a medical condition or receipt of immunosuppressive medications or treatments and may not mount an adequate immune response to COVID-19 vaccination or
- For whom vaccination with any available COVID-19 vaccine, according to the approved or authorized schedule, is not recommended due to a history of severe adverse reaction to a COVID-19 vaccine(s) and/or COVID-19 vaccine component(s).

EVUSHELD may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which EVUSHELD belongs (i.e., anti-infectives).

EVUSHELD has been authorized by FDA for the emergency use described above. EVUSHELD is not FDA-approved for any use, including use for pre-exposure prophylaxis of COVID-19. (1)

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

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- EVUSHELD is not authorized for use in individuals:
 - For treatment of COVID-19, or
 - For post-exposure prophylaxis of COVID-19 in individuals who have been exposed to someone infected with SARS-CoV-2.
- Pre-exposure prophylaxis with EVUSHELD is not a substitute for vaccination in individuals for whom COVID-19 vaccination is recommended. Individuals for whom COVID-19 vaccination is recommended, including individuals with moderate to severe immune compromise who may derive benefit from COVID-19 vaccination, should receive COVID-19 vaccination.
- In individuals who have received a COVID-19 vaccine, EVUSHELD should be administered at least two weeks after vaccination.

See Full Fact Sheet for Healthcare Providers for examples of medical conditions or treatments that may result in moderate to severe immune compromise and an inadequate immune response to COVID-19 vaccination, the justification for emergency use of drugs during the COVID-19 pandemic, information on available alternatives, and additional information on COVID-19. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dosage of EVUSHELD for emergency use is:

- Initial dose:** 300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab administered as two separate consecutive intramuscular injections. (2.1)
- Dosing for Individuals Who Initially Received 150 mg of Tixagevimab and 150 mg Cilgavimab**
For individuals who initially received 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab:
 - Initial dose ≤3 months prior: 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab.
 - Initial dose >3 months prior: 300 mg tixagevimab and 300 mg cilgavimab. (2.1)
- Repeat dose:** The SARS-CoV-2 variants that will be circulating in the United States when EVUSHELD may need to be redosed are not known at this time and therefore repeat dosing recommendations cannot be made; the Fact Sheets will be revised with repeat dosing recommendations in the future when more data are available. (2.1)

See Full Fact Sheet for Healthcare Providers for detail on preparation and administration. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:

- tixagevimab 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) in a single-dose vial. (3)
- cilgavimab 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

EVUSHELD is contraindicated in individuals with previous severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to EVUSHELD. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Including Anaphylaxis:** Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been observed with EVUSHELD. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue administration and initiate appropriate medications and/or supportive therapy. Clinically monitor individuals after injections and observe for at least 1 hour. (5.1)
- Risk of Cross-Hypersensitivity with COVID-19 Vaccines:** EVUSHELD contains polysorbate 80, which is in some COVID-19 vaccines and is structurally similar to polyethylene glycol (PEG), an ingredient in other COVID-19 vaccines. For individuals with a history of severe hypersensitivity reaction to a COVID-19 vaccine, consider consultation with an allergist-immunologist prior to EVUSHELD administration. (5.2)
- Clinically Significant Bleeding Disorders:** As with any other intramuscular injection, EVUSHELD should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder. (5.3)
- Cardiovascular Events:** A higher proportion of subjects who received EVUSHELD versus placebo reported myocardial infarction and cardiac failure serious adverse events. All of the subjects with events had cardiac risk factors and/or a prior history of cardiovascular disease, and there was no clear temporal pattern. A causal relationship between EVUSHELD and these events has not been established. Consider the risks and benefits prior to initiating EVUSHELD in individuals at high risk for cardiovascular events, and advise individuals to seek immediate medical attention if they experience any signs or symptoms suggestive of a cardiovascular event. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse events (all grades, incidence ≥3%) are headache, fatigue, and cough. (6.1)

You or your designee must report all SERIOUS ADVERSE EVENTS or MEDICATION ERRORS potentially related to EVUSHELD (1) by submitting FDA Form 3500 online, (2) by downloading this form and then submitting by mail or fax, or (3) contacting the FDA at 1-800-FDA-1088 to request this form.

Please also provide a copy of this form to *AstraZeneca* by Fax at 1-866-742-7984 or call 1-800-236-9933. [\(6.4\)](#)

See PATIENT AND PARENTS/CAREGIVER FACT SHEET.

Revised 05/2022

TABLE OF CONTENTS***1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Dosage for Emergency Use of EVUSHELD
- 2.2 Dosage Adjustment in Specific Populations
- 2.3 Dose Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Hypersensitivity Including Anaphylaxis
- 5.2 Risk of Cross-Hypersensitivity with COVID-19 Vaccines
- 5.3 Clinically Significant Bleeding Disorders
- 5.4 Cardiovascular Events

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies
- 6.4 Required Reporting for Serious Adverse Events and Medication Errors
- 6.5 Other Reporting Requirements

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation

- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Other Specific Populations

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION****18 MANUFACTURER INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the EUA are not listed

FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS

1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the emergency use of the unapproved product EVUSHELD (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) for the pre-exposure prophylaxis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric individuals (12 years of age and older weighing at least 40 kg):

- Who are not currently infected with SARS-CoV-2 and who have not had a known recent exposure to an individual infected with SARS-CoV-2 **and**
 - Who have moderate to severe immune compromise due to a medical condition or receipt of immunosuppressive medications or treatments **and** may not mount an adequate immune response to COVID-19 vaccination¹ **or**
 - For whom vaccination with any available COVID-19 vaccine, according to the approved or authorized schedule, is not recommended due to a history of severe adverse reaction to a COVID-19 vaccine(s) and/or COVID-19 vaccine component(s) [see Warnings and Precautions (5.2)].

EVUSHELD may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which EVUSHELD belongs (i.e., anti-infectives).

EVUSHELD has been authorized by FDA for the emergency use described above. EVUSHELD is not FDA-approved for any use, including use for pre-exposure prophylaxis of COVID-19.

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

Medical conditions or treatments that may result in moderate to severe immune compromise and an inadequate immune response to COVID-19 vaccination include but are not limited to¹:

- Active treatment for solid tumor and hematologic malignancies
- Receipt of solid-organ transplant and taking immunosuppressive therapy
- Receipt of chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell or hematopoietic stem cell transplant (within 2 years of transplantation or taking immunosuppression therapy)
- Moderate or severe primary immunodeficiency (e.g., DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome)
- Advanced or untreated HIV infection (people with HIV and CD4 cell counts <200/mm³, history of an AIDS-defining illness without immune reconstitution, or clinical manifestations of symptomatic HIV)
- Active treatment with high-dose corticosteroids (i.e., ≥20 mg prednisone or equivalent per day when administered for ≥2 weeks), alkylating agents, antimetabolites, transplant-related immunosuppressive drugs, cancer chemotherapeutic agents classified as severely immunosuppressive, tumor-necrosis (TNF) blockers, and other biologic agents that are immunosuppressive or immunomodulatory (e.g., B-cell depleting agents)

¹ For additional information please see <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- EVUSHELD is not authorized for use in individuals:
 - For treatment of COVID-19, or
 - For post-exposure prophylaxis of COVID-19 in individuals who have been exposed to someone infected with SARS-CoV-2.
- Pre-exposure prophylaxis with EVUSHELD is not a substitute for vaccination in individuals for whom COVID-19 vaccination is recommended. Individuals for whom COVID-19 vaccination is recommended, including individuals with moderate to severe immune compromise who may derive benefit from COVID-19 vaccination, should receive COVID-19 vaccination.
- In individuals who have received a COVID-19 vaccine, EVUSHELD should be administered at least two weeks after vaccination.

Justification for Emergency Use of Drugs During the COVID-19 Pandemic

There is currently an outbreak of COVID-19 caused by SARS-CoV-2, a novel coronavirus. The Secretary of HHS has declared that:

- A public health emergency related to COVID-19 has existed since January 27, 2020.
- Circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020 declaration).

An EUA is a FDA authorization for the emergency use of an unapproved product or unapproved use of an approved product (i.e., drug, biological product, or device) in the United States under certain circumstances including, but not limited to, when the Secretary of HHS declares that there is a public health emergency that affects the national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves biological agent(s) or a disease or condition that may be attributable to such agent(s). Criteria for issuing an EUA include:

- The biological agent(s) can cause a serious or life-threatening disease or condition;
- Based on the totality of the available scientific evidence (including data from adequate and well-controlled clinical trials, if available), it is reasonable to believe that
 - The product may be effective in diagnosing, treating, or preventing the serious or life-threatening disease or condition; and
 - The known and potential benefits of the product - when used to diagnose, prevent, or treat such disease or condition - outweigh the known and potential risks of the product, taking into consideration the material threat posed by the biological agent(s);
- There is no adequate, approved, and available alternative to the product for diagnosing, preventing, or treating the serious or life-threatening disease or condition.

Information Regarding Available Alternatives for the EUA Authorized Use

There are no adequate, approved and available alternatives to EVUSHELD for the pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in individuals who may not mount an adequate immune response to COVID-19 vaccination or for whom COVID-19 vaccination is not recommended due to a history of severe adverse reaction to a COVID-19 vaccine or its components.

For information on clinical studies of EVUSHELD and other therapies for the prophylaxis of COVID-19, see www.clinicaltrials.gov.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Emergency Use of EVUSHELD

Initial Dosing

Due to decreased neutralization activity of EVUSHELD against the Omicron subvariants BA.1 and BA.1.1 (BA.1+R346K), the initial dosage of EVUSHELD in adults and pediatric individuals (12 years of age and older weighing at least 40 kg) is **300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab** administered as two separate consecutive intramuscular (IM) injections [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]. Refer to Table 1 below.

Dosing for Individuals Who Initially Received 150 mg of Tixagevimab and 150 mg of Cilgavimab

Individuals who have already received the previously authorized initial dose (150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab) **should receive an additional EVUSHELD dose as soon as possible, with the dose based on the following criteria:**

- If the patient received their initial dose $\leq$ 3 months ago, the patient should receive a dose of 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab, refer to Table 2 below.
- If the patient received their initial dose $>$ 3 months ago, the patient should receive a dose of 300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab, refer to Table 1 below.

Repeat Dosing

EVUSHELD has only been studied in single-dose studies. There are no safety and efficacy data available with repeat dosing. Longer term data from the study PROVENT indicated that EVUSHELD may be effective for pre-exposure prophylaxis for 6 months post-administration for pre-Omicron SARS-CoV-2 variants [see [Clinical Studies \(14\)](#)]. However, the neutralization activity of EVUSHELD against the Omicron subvariants (BA.1, and BA.1.1 [BA.1+R346K]) versus the reference strain decreases 12- to 424-fold [see [Microbiology \(12.4\)](#)], and consequently the duration of protection is not known and is likely reduced. Conversely, the neutralization activity of EVUSHELD against the Omicron BA.2 subvariant versus the reference strain is minimally impacted [see [Microbiology \(12.4\)](#)].

Because it is unclear which SARS-CoV-2 variant or Omicron subvariant will become dominant in the United States over the next few months, **the recommended timing for repeat dosing cannot be provided at this time**. The Fact Sheets will be revised with repeat dosing recommendations in the near future when more data are available to determine the appropriate timing of redosing (e.g., a repeat dose with 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab 3 months or 6 months after the prior dose). Any repeat dosing will be timed from the date of the most recent EVUSHELD dose.

To access the most recent EVUSHELD Fact Sheets, please visit <http://www.evusheld.com> or scan the QR code:



The recommendations for dosing are based on the totality of the scientific evidence including clinical pharmacology data, antiviral activity data, and clinical trial data [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#), [Microbiology \(12.4\)](#), and [Clinical Studies \(14\)](#)]. EVUSHELD has only been studied for the prophylaxis

of COVID-19 at the EVUSHELD (150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab) dose. There are no data available in a prophylaxis setting for the EVUSHELD (300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab) dose. The clinical safety of the EVUSHELD (300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab) dose is supported by safety data from a treatment study in subjects with mild to moderate COVID-19 [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)].

2.2 Dosage Adjustment in Specific Populations

No dosage adjustment is recommended in pregnant or lactating individuals, in geriatrics, and in individuals with renal impairment [see [Use in Specific Populations \(8\)](#)].

2.3 Dose Preparation and Administration

Each EVUSHELD carton contains two vials; one of each antibody. Each vial contains an overfill to allow the withdrawal of 150 mg (1.5 mL).

Table 1 Dosage of 300 mg of Tixagevimab and 300 mg of Cilgavimab

EVUSHELD* (tixagevimab co-packaged with cilgavimab)	Antibody dose	Number of vials needed	Volume to withdraw from vial(s)
	tixagevimab 300 mg	2 vials	3 mL
	cilgavimab 300 mg	2 vials	3 mL

* 300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab are to be administered as separate, consecutive intramuscular injections

Table 2 Dosage of 150 mg of Tixagevimab and 150 mg of Cilgavimab

EVUSHELD* (tixagevimab co-packaged with cilgavimab)	Antibody dose	Number of vials needed	Volume to withdraw from vial
	tixagevimab 150 mg	1 vial	1.5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 vial	1.5 mL

* 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab are to be administered as separate, consecutive intramuscular injections

Preparation

- Tixagevimab and cilgavimab must be prepared by a qualified healthcare provider.
- Tixagevimab and cilgavimab are each supplied in individual single-dose vials. Do not shake the vials.
- Visually inspect the vials for particulate matter and discoloration. Tixagevimab and cilgavimab are clear to opalescent, colorless to slightly yellow solutions. Discard the vials if the solution is cloudy, discolored or visible particles are observed.
- Administer EVUSHELD as TWO separate, consecutive intramuscular (IM) injections, 1 injection of tixagevimab and 1 injection of cilgavimab.

- Withdraw the appropriate amount of tixagevimab solution and the appropriate amount of cilgavimab solution into TWO separate syringes (see Table 1 and Table 2). Discard unused portion in vials.
- This product is preservative-free and therefore, the prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, and the prepared tixagevimab and cilgavimab syringes need to be stored, the total time from vial puncture to administration must not exceed 4 hours:
 - in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F), or
 - at room temperature up to 25°C (77°F).

Administration

- Tixagevimab and cilgavimab should be administered by a qualified healthcare provider with appropriate medical support to manage severe hypersensitivity reactions.
- Administer the two components of EVUSHELD consecutively.
- Administer the IM injections at different injection sites, preferably one in each of the gluteal muscles, one after the other.
 - For the 300 mg tixagevimab and 300 mg cilgavimab dose, ensure that the administration sites are appropriate for the volume (3 mL per injection).
- Clinically monitor individuals after injections and observe for at least 1 hour [see [*Warnings and Precautions \(5.1, 5.2\)*](#)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

EVUSHELD is available as an individual single-dose vial of tixagevimab as a clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution co-packaged with an individual single-dose vial of cilgavimab as a clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution as:

- Injection: 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) of tixagevimab
- Injection: 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) of cilgavimab

4 CONTRAINDICATIONS

EVUSHELD is contraindicated in individuals with previous severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to EVUSHELD [see [*Warnings and Precautions \(5.1, 5.2\)*](#)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

There are limited clinical data available for EVUSHELD. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with EVUSHELD use.

5.1 Hypersensitivity Including Anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been observed with EVUSHELD [see [*Adverse Reactions \(6.1\)*](#)]. Signs and symptoms of hypersensitivity reactions may include: dyspnea, chills, fatigue/asthenia, tachycardia, chest pain or discomfort, nausea/vomiting, angioedema, dizziness, urticaria, wheezing, pruritus, flushing, hyperhidrosis, myalgia, vaso-vagal reactions (e.g., pre-syncope, syncope), or throat irritation.

Administration of EVUSHELD should be done under the supervision of a healthcare provider with appropriate medical support to manage severe hypersensitivity reactions. If signs and symptoms of a

clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur while taking EVUSHELD, immediately discontinue administration and initiate appropriate medications and/or supportive care. Clinically monitor individuals after injections and observe for at least 1 hour.

5.2 Risk of Cross-Hypersensitivity with COVID-19 Vaccines

EVUSHELD contains polysorbate 80, which is in some COVID-19 vaccines and is structurally similar to polyethylene glycol (PEG), an ingredient in other COVID-19 vaccines [see [Description \(11\)](#)]. For individuals with a history of a severe hypersensitivity reaction to a COVID-19 vaccine, consider consultation with an allergist-immunologist prior to EVUSHELD administration.

Administration of EVUSHELD should be done under the supervision of a healthcare provider with appropriate medical support to manage severe hypersensitivity reactions. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur while taking EVUSHELD, immediately discontinue administration and initiate appropriate medications and/or supportive care. Clinically monitor individuals after injections and observe for at least 1 hour.

5.3 Clinically Significant Bleeding Disorders

As with any other intramuscular injection, EVUSHELD should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder.

5.4 Cardiovascular Events

In PROVENT there was a higher rate of cardiovascular serious adverse events (SAEs), including myocardial infarction (one fatal SAE) and cardiac failure, in subjects who received EVUSHELD compared to placebo [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. All subjects who experienced cardiac SAEs had cardiac risk factors and/or a prior history of cardiovascular disease, and there was no clear temporal pattern. A causal relationship between EVUSHELD and these events has not been established. There was no signal for cardiac toxicity or thrombotic events identified in the nonclinical studies.

Consider the risks and benefits prior to initiating EVUSHELD in individuals at high risk for cardiovascular events, and advise individuals to seek immediate medical attention if they experience any signs or symptoms suggestive of a cardiovascular event.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies

The following adverse events have been observed in the clinical studies of EVUSHELD that supported the EUA. The adverse event rates observed in these clinical studies cannot be directly compared to rates in the clinical studies of other products and may not reflect the rates observed in clinical practice. Additional adverse events associated with EVUSHELD may become apparent with more widespread use.

Approximately 4,220 subjects have been exposed to EVUSHELD (150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab) in two ongoing Phase III trials, PROVENT and STORM CHASER, for the prophylaxis of COVID-19. The primary safety analysis was based on data through to event driven efficacy data cut-offs, such that individual subjects had variable follow-up times [see [Clinical Studies](#)

(14)], with a median (range) of follow-up of 83 days (3-166 days) for PROVENT and 49 days (5-115 days) for STORM CHASER. An additional data cut-off was conducted to provide updated analyses with a median (range) of follow-up of 6.5 months (3-282 days) for PROVENT and approximately 6 months (5-249 days) for STORM CHASER. The median and range of follow-up times were similar between EVUSHELD and placebo recipients in each trial.

Four hundred and fifty two (452) non-hospitalized subjects (with the exception of those hospitalized for isolation purposes) with mild to moderate COVID-19 have been exposed to EVUSHELD (300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab) in one ongoing Phase III clinical trial, TACKLE. The median (range) duration of follow-up was 84 days (1-183 days). EVUSHELD is not authorized for treatment of COVID-19 [see [Limitations of Authorized Use \(1\)](#)].

In all studies, adults received EVUSHELD administered as two separate, consecutive IM injections of tixagevimab and cilgavimab or placebo [see [Clinical Studies \(14\)](#)].

PROVENT (EVUSHELD [150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab])

PROVENT enrolled adults ≥18 years of age who were either ≥60 years of age, had pre-specified co-morbidities [see [Clinical Studies \(14\)](#)], or were at increased risk of SARS-CoV-2 infection due to their living situation or occupation. Subjects could not have previously received a COVID-19 vaccine or have known prior or current SARS-CoV-2 infection. Subjects received a single dose of EVUSHELD (N= 3,461) or placebo (N= 1,736).

Adverse events were reported in 1,221 (35%) subjects receiving EVUSHELD and 593 (34%) receiving placebo. SAEs were reported in 50 (1%) subjects receiving EVUSHELD and 23 (1%) receiving placebo. There was 1 adverse event reported as anaphylaxis among subjects who received EVUSHELD. The event began within minutes of EVUSHELD administration and was treated with epinephrine. The event resolved.

Of the reported adverse events (N= 4,507), the majority were mild (73%) or moderate (24%) in severity. All adverse events, occurring in at least 1% of subjects, were reported at similar incidence rates among subjects receiving EVUSHELD compared to those receiving placebo (difference <1%). The most common treatment-emergent adverse events, occurring in at least 3% of subjects receiving EVUSHELD or placebo are shown in Table 3.

Table 3 Adverse Events (All Grades) Regardless of Causality Occurring in at Least 3% of Subjects Receiving EVUSHELD or Placebo in Primary Safety Analysis

	EVUSHELD N= 3,461	Placebo N= 1,736
Headache	6%	5%
Fatigue	4%	3%
Cough	3%	3%

At the additional data cut-off (median follow-up 6.5 months), the overall adverse event profile for subjects who received EVUSHELD remained similar to events displayed in Table 3.

Cardiac Serious Adverse Events

Through the additional data cut-off in PROVENT, a higher proportion of subjects who received EVUSHELD versus placebo in PROVENT reported myocardial infarction SAEs, one of which resulted

in death, and cardiac failure SAEs (see Table 4 below). All subjects who experienced cardiac SAEs had cardiac risk factors and/or a prior history of cardiovascular disease at baseline. There was no clear temporal pattern, with events reported from several hours after EVUSHELD receipt through the end of the follow-up period.

Table 4 Cardiac SAEs Regardless of Causality in PROVENT with Onset Prior to Day 183 Using the Median 6-Month Data Cut-off Date

	EVUSHELD N= 3,461	Placebo N= 1,736
Subjects with any cardiac SAE*	22 (0.6%)	3 (0.2%)
SAEs related to coronary artery disease or myocardial ischemia [†]	10 (0.3%)	2 (0.1%)
Myocardial infarctions [‡]	8 (0.2%)	1 (0.1%)
SAEs related to cardiac failure [§]	6 (0.2%)	1 (0.1%)
SAEs related to an arrhythmia [¶]	4 (0.1%)	1 (0.1%)
Other (cardiomegaly, cardiomyopathy, and cardio-respiratory arrest)	3 (0.1%)	0

* One EVUSHELD recipient and one placebo recipient had two cardiac SAEs each.

[†] Includes the preferred terms angina pectoris, coronary artery disease, arteriosclerosis, troponin increased, acute myocardial infarction, and myocardial infarction.

[‡] Includes the preferred terms acute myocardial infarction, myocardial infarction, and troponin increased (with a discharge diagnosis of myocardial infarction).

[§] Includes the preferred terms cardiac failure congestive, acute left ventricular failure, cardiac failure, and cardiac failure acute.

[¶] Includes the preferred terms atrial fibrillation, arrhythmia, paroxysmal atrioventricular block, and heart rate irregular.

STORM CHASER (EVUSHELD [150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab])

STORM CHASER enrolled adults ≥18 years of age following potential exposure (within 8 days) to an identified individual with a laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (symptomatic or asymptomatic). Subjects could not have previously received a COVID-19 vaccine, have symptoms consistent with COVID-19, or have a known prior SARS-CoV-2 infection. Subjects received a single dose of EVUSHELD (N= 749) or placebo (N= 372).

Adverse events were reported in 162 (22%) subjects receiving EVUSHELD and 111 (30%) receiving placebo. SAEs were reported in 5 (<1%) subjects receiving EVUSHELD and 3 (<1%) receiving placebo. Of the reported adverse events (N= 777), the majority were mild (75%) or moderate (23%) in severity.

At the additional data cut-off (median follow-up approximately 6 months), the overall adverse event profile for subjects who received EVUSHELD remained similar to earlier results. EVUSHELD is not authorized for post-exposure prophylaxis of COVID-19 in individuals who have been exposed to someone infected with SARS-CoV-2 [see [Emergency Use Authorization \(1\)](#)].

Cardiac Serious Adverse Events

In STORM CHASER (N= 1,121) no cardiac SAEs were reported (median follow-up approximately 6 months). Compared to PROVENT, the subjects in STORM CHASER were younger (median age 48 versus 57 years) and had fewer baseline cardiac risk factors (24% versus 36% with hypertension, 11% versus 14% with diabetes, and 3% versus 8% with cardiovascular disease in STORM CHASER versus PROVENT, respectively).

TACKLE (EVUSHELD [300 mg tixagevimab and 300 mg cilgavimab])

TACKLE enrolled adults ≥ 18 years of age with mild to moderate COVID-19 who were within ≤ 7 days of symptom onset. Approximately 90% of study subjects had risk factors that put them at high risk for progression to severe COVID-19. Subjects received a single dose of EVUSHELD (N= 452) or placebo (N= 451).

Adverse events were reported in 132 (29%) subjects receiving EVUSHELD and 163 (36%) receiving placebo. Serious adverse events were reported in 33 (7%) subjects receiving EVUSHELD and 54 (12%) receiving placebo. Of the reported adverse events (N= 520), the majority were mild (56%) or moderate (27%) in severity. There were no reports of anaphylaxis or serious hypersensitivity reactions.

Adverse events of insomnia (1% vs. $<1\%$) and dizziness (1% vs. none) were reported at a higher rate with EVUSHELD compared to placebo. No other treatment-emergent adverse events, occurring in at least 1% of subjects, were reported at higher incidence rates (difference $\geq 1\%$) among subjects receiving EVUSHELD compared to those receiving placebo.

Cardiac Serious Adverse Events

In TACKLE (N= 903) four subjects reported cardiac SAEs. Acute myocardial infarction was reported for two subjects who received EVUSHELD (one of whom also experienced cardiac failure leading to death) and sudden cardiac death was reported for one subject who received EVUSHELD. One subject who received placebo reported arrhythmia. All subjects who experienced cardiac SAEs had cardiac risk factors and/or a prior history of cardiovascular disease at baseline.

6.4 Required Reporting for Serious Adverse Events and Medication Errors

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory reporting of all serious adverse events* and medication errors potentially related to EVUSHELD within 7 calendar days from the healthcare provider's awareness of the event, using FDA Form 3500 (for information on how to access this form, see below). The FDA requires that such reports, using FDA Form 3500, include the following:

- Patient demographics and baseline characteristics (e.g., patient identifier, age or date of birth, gender, weight, ethnicity, and race)
- A statement "EVUSHELD use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)" under the **"Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error"** heading
- Information about the serious adverse event or medication error (e.g., signs and symptoms, test/laboratory data, complications, timing of drug initiation in relation to the occurrence of the event, duration of the event, treatments required to mitigate the event, evidence of event improvement/disappearance after stopping or reducing the dosage, evidence of event reappearance after reintroduction, clinical outcomes)
- Patient's preexisting medical conditions and use of concomitant products
- Information about the product (e.g., dosage, route of administration, NDC #)

Submit adverse event and medication error reports, using Form 3500, to FDA MedWatch using one of the following methods:

- Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Complete and submit a postage-paid FDA Form 3500 (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) and return by:

- Mail to MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, or
- Fax to 1-800-FDA-0178, or
- Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form

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

- Fax 1-866-742-7984

and to report adverse events please:

- Visit <https://contactazmedical.astrazeneca.com>, or
- Call AstraZeneca at 1-800-236-9933.

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are responsible for mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors following receipt of EVUSHELD.

*Serious adverse events are defined as:

- Death
- a life-threatening adverse event;
- A persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- A congenital anomaly/birth defect;
- Other important medical event, which may require a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly;
- Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization.

6.5 Other Reporting Requirements

Healthcare facilities and providers will report therapeutics information and utilization data as directed by the U.S. Department of Health and Human Services.

7 DRUG INTERACTIONS

Drug-drug interaction studies have not been performed.

Tixagevimab and cilgavimab are not renally excreted or metabolized by cytochrome P450 (CYP) enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are renally excreted or that are substrates, inducers, or inhibitors of CYP enzymes are unlikely [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

Nonclinical reproductive toxicity studies have not been conducted with tixagevimab and cilgavimab. In a tissue cross-reactivity study assessing off-target binding of tixagevimab and cilgavimab to human

fetal tissues no binding of clinical concern was observed. Human immunoglobulin G1 (IgG1) antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, tixagevimab and cilgavimab have the potential to be transferred from the mother to the developing fetus. It is unknown whether the potential transfer of tixagevimab and cilgavimab provides any treatment benefit or risk to the developing fetus.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of tixagevimab or cilgavimab in human milk or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EVUSHELD and any potential adverse effects on the breastfed infant from EVUSHELD.

8.4 Pediatric Use

EVUSHELD is not authorized for use in pediatric individuals under 12 years of age or weighing less than 40 kg. The safety and effectiveness of EVUSHELD have not been established in pediatric individuals. The dosing regimen is expected to result in comparable serum exposures of tixagevimab and cilgavimab in individuals 12 years of age and older and weighing at least 40 kg as observed in adults, since adults with similar body weight have been included in the trials PROVENT, STORM CHASER and TACKLE [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#) and [Clinical Studies \(14\)](#)].

8.5 Geriatric Use

Of the 2,555 subjects in the pooled pharmacokinetics (PK) analysis (Phase I and Phase III studies), 21% (N= 533) were 65 years of age or older and 3% (N= 81) were 75 years of age or older. There is no clinically meaningful difference in the PK of tixagevimab and cilgavimab in geriatric subjects (≥65 years) compared to younger subjects.

8.6 Renal Impairment

Tixagevimab and cilgavimab are not eliminated intact in the urine, renal impairment is not expected to affect the exposure of tixagevimab and cilgavimab. Similarly, dialysis is not expected to impact the PK of tixagevimab and cilgavimab.

8.7 Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the PK of tixagevimab and cilgavimab is unknown.

8.8 Other Specific Populations

Based on a population PK analysis, the PK profile of tixagevimab and cilgavimab was not affected by sex, age, race, or ethnicity. Population PK model-based simulations suggest that body weight had no clinically relevant effect on the PK of tixagevimab and cilgavimab in healthy adults over the range of 36 kg to 177 kg.

10 OVERDOSAGE

Treatment of overdose with EVUSHELD should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the individual. There is no specific treatment for overdose with EVUSHELD.

11 DESCRIPTION

Tixagevimab, a SARS-CoV-2 spike protein-directed attachment inhibitor, is a human immunoglobulin G1 (IgG1 κ) monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. The molecular weight is approximately 149 kDa.

Tixagevimab injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent and colorless to slightly yellow solution supplied in a single-dose vial for intramuscular use. The vial stoppers are not made with natural rubber latex. Each 1.5 mL contains 150 mg tixagevimab, L- histidine (2.4 mg), L- histidine hydrochloride monohydrate (3.0 mg), polysorbate 80 (0.6 mg), sucrose (123.2 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.0.

Cilgavimab, a SARS-CoV-2 spike protein-directed attachment inhibitor, is a human IgG1 κ monoclonal antibody produced in CHO cells by recombinant DNA technology. The molecular weight is approximately 152 kDa.

Cilgavimab injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent and colorless to slightly yellow solution supplied in a single-dose vial for intramuscular use. The vial stoppers are not made with natural rubber latex. Each 1.5 mL contains 150 mg cilgavimab, L- histidine (2.4 mg), L- histidine hydrochloride monohydrate (3.0 mg), polysorbate 80 (0.6 mg), sucrose (123.2 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tixagevimab and cilgavimab are two recombinant human IgG1 κ monoclonal antibodies with amino acid substitutions to extend antibody half-life (YTE), reduce antibody effector function, and minimize the potential risk of antibody-dependent enhancement of disease (TM). Tixagevimab and cilgavimab can simultaneously bind to non-overlapping regions of the receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 spike protein. Tixagevimab, cilgavimab, and their combination bind to spike protein with equilibrium dissociation constants of $K_D = 2.76$ pM, 13.0 pM and 13.7 pM, respectively, blocking its interaction with human ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, which is required for virus attachment. Tixagevimab, cilgavimab, and their combination blocked RBD binding to human ACE2 with IC_{50} values of 0.32 nM (48 ng/mL), 0.53 nM (80 ng/mL), and 0.43 nM (65 ng/mL), respectively.

12.3 Pharmacokinetics

A summary of PK parameters and properties of tixagevimab and cilgavimab following administration of a single EVUSHELD (300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab) intramuscular dose is provided in Table 5.

Table 5 Summary of PK Parameters and Properties of Tixagevimab and Cilgavimab Following a Single EVUSHELD (300 mg Tixagevimab and 300 mg Cilgavimab) Intramuscular Dose

PK Parameters	Tixagevimab	Cilgavimab
C _{max} (µg/mL)*	21.9 (61.7)	20.3 (63.6)
T _{max} (day) [†]	14.9 (1.1 – 86)	15.0 (1.1 – 85)
C ₂ (µg/mL) [‡]	9.5 (77)	9.1 (80)
C ₈₄ (µg/mL) [§]	15 (48)	14 (51)
AUC ₀₋₈₄ (day•µg/mL)*	1408 (54)	1307 (58)
Absorption		
Bioavailability ^{#¶}	68.5	65.8
Distribution		
Apparent Volume of Distribution (L) [#]	7.7 (1.97)	8.7 (2.73)
Elimination		
Half-life (days) ^{#¶}	87.9 (13.9)	82.9 (12.3)
Apparent Clearance (L/day) [#]	0.062 (0.019)	0.074 (0.028)
Metabolism	Catabolic pathways; Same manner as endogenous IgG	
Excretion	Not likely to undergo renal excretion	

* Geomean (geometric %CV)

[†] Median (range)

[‡] Observed geomean (geometric %CV) concentration 2 day after dosing

[§] Observed geomean (geometric %CV) concentration 84 days after dosing

[#] Arithmetic mean (SD)

[¶] Based on a single EVUSHELD (150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab)

The primary analysis in the clinical efficacy study PROVENT was conducted prior to the emergence of the Omicron variant; the dominant variants in circulation at that time were Alpha, Beta, Gamma, and Delta. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling using cell-based EC₅₀ values of EVUSHELD against Omicron subvariants (BA.1 and, BA.1.1 [BA.1+R346K]) suggest in vivo activity against these subvariants may be retained at drug concentrations achieved following a single EVUSHELD initial dose of 300 mg tixagevimab and 300 mg cilgavimab for 3 months [see [Dosage and Administration \(2.1\)](#)].

Specific Populations

The PK profile of tixagevimab and cilgavimab were not affected by sex, age, race or ethnicity. Body weight had no clinically relevant effect on the PK of tixagevimab and cilgavimab in adults over the range of 36 kg to 177 kg.

Pediatric Population

The PK of tixagevimab and cilgavimab in pediatric individuals have not been evaluated.

The dosing regimen is expected to result in comparable plasma exposures of tixagevimab and cilgavimab in pediatric individuals ages 12 years of age or older who weigh at least 40 kg as observed in adult individuals [see [Use in Specific Populations \(8.4\)](#)].

Renal impairment

Tixagevimab and cilgavimab are not eliminated intact in the urine.

Renal impairment is not expected to impact the PK of tixagevimab and cilgavimab, since monoclonal antibodies with molecular weight >69 kDa are known not to undergo renal elimination. Similarly, dialysis is not expected to impact the PK of tixagevimab and cilgavimab.

There is no difference in the clearance of tixagevimab and cilgavimab in individuals with mild or moderate renal impairment compared to individuals with normal renal function. There were insufficient subjects with severe renal impairment to draw conclusions [see [Use in Specific Populations \(8.6\)](#)].

Hepatic impairment

No specific studies have been conducted to examine the effects of hepatic impairment on the PK of tixagevimab and cilgavimab. The impact of hepatic impairment on the PK of tixagevimab and cilgavimab is unknown [see [Use in Specific Populations \(8.7\)](#)].

Drug Interaction Studies

Drug-drug interaction studies have not been performed. Based on key elimination pathways, tixagevimab and cilgavimab interactions with concomitant medications that are renally excreted or that are substrates, inducers, or inhibitors of CYP enzymes are unlikely [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

12.4 Microbiology

Antiviral Activity

In a neutralization assay on Vero E6 cells, tixagevimab, cilgavimab, and their combination neutralized SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) with EC₅₀ values of 60.7 pM (9 ng/mL), 211.5 pM (32 ng/mL), and 65.9 pM (10 ng/mL), respectively.

Tixagevimab, cilgavimab, and their combination showed reduced or no antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP), or antibody-dependent natural killer cell activation (ADNKA) in cell culture studies. Tixagevimab, cilgavimab, and their combination did not mediate antibody-dependent complement deposition (ADCD) activity with guinea pig complement proteins.

Antibody Dependent Enhancement (ADE) of Infection

The potential of tixagevimab and cilgavimab to mediate antibody-dependent viral entry was assessed in FcγRII-expressing Raji cells co-incubated with recombinant virus-like particles (VLPs) pseudotyped with SARS-CoV-2 spike protein, with antibody concentrations at a range of 6.6 nM (1 µg/mL) to 824 pM (125 ng/mL). Tixagevimab, cilgavimab, and their combination did not mediate entry of VLPs into these cells under the tested conditions.

The potential for ADE was also evaluated in a non-human primate model of SARS-CoV-2 using EVUSHELD. Intravascular administration prior to virus inoculation resulted in a dose-dependent improvement in all measured outcomes (total viral RNA in the lungs or nasal mucosae, infectious virus levels in the lungs based on TCID₅₀ measurements, or lung injury and pathology based on histology measurements). No evidence of enhancement of viral replication or disease was observed at any dose evaluated, including sub-neutralizing doses down to 0.04 mg/kg.

Antiviral Resistance

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

Escape variants were identified following serial passage in cell culture of SARS-CoV-2 or replication competent recombinant vesicular stomatitis virus (VSV) expressing SARS-CoV-2 spike protein in the presence of tixagevimab or cilgavimab individually or in combination. Variants which showed reduced susceptibility to cilgavimab expressed spike protein amino acid substitutions R346I (>200-fold), K444E (>200-fold), and K444R (>200-fold). No escape variants to tixagevimab, or the tixagevimab and cilgavimab combination were selected.

In neutralization assays using recombinant VLPs pseudotyped with SARS-CoV-2 spike and harboring individual spike amino acid substitutions identified in circulating SARS-CoV-2, variants with reduced susceptibility to cilgavimab alone included those with R346I (>200-fold), K444E (>200-fold), K444Q (>200-fold), K444R (>200-fold), V445A (21- to 51-fold), G446V (4.2-fold), N450K (9.1-fold), or L452R (5.8-fold) substitutions. Variants with reduced susceptibility to tixagevimab alone included those with Q414R (4.6-fold), L455F (2.5- to 4.7-fold), G476S (3.3-fold), E484D (7.1-fold), E484K (6.2- to 12-fold), E484Q (3.0-fold), F486S (>600-fold), F486V (121- to 149-fold), Q493K (2.4- to 3.2-fold), Q493R (7.9-fold), E990A (6.1-fold), or T1009I (8.2-fold) substitutions. Variants harboring an E484K (2.4- to 5.4-fold), Q493R (3.4-fold), E990A (5.7-fold), or T1009I (4.5-fold) substitution exhibited low level reduced susceptibility to tixagevimab and cilgavimab in combination.

VLPs pseudotyped with the SARS-CoV-2 spike of variant strains with reduced susceptibility to cilgavimab included those with R346K:E484K:N501Y (Mu, 21-fold), and those with reduced susceptibility to tixagevimab included those harboring E484K (Alpha, 18.5-fold; Beta, 3.5- to 15-fold; Zeta, 7.3-fold). Similar results were observed, where data was available, in neutralization assays using authentic SARS-CoV-2 variant strains.

VLPs pseudotyped with the SARS-CoV-2 spike of Omicron BA.1 or BA.1.1 (BA.1+R346K) showed reduced susceptibility to tixagevimab (>600- to >1,000-fold or 460-fold, respectively) and to cilgavimab (>700- to >1,000-fold or >500-fold, respectively). VLPs pseudotyped with the SARS-CoV-2 spike of Omicron BA.2 showed reduced susceptibility to tixagevimab (>1,000-fold) but not to cilgavimab (1.9-fold). The effects of the individual substitutions in Omicron spike glycoproteins on neutralization susceptibility are being investigated.

The neutralizing activity of tixagevimab and cilgavimab in combination was tested against pseudotyped VLPs and/or authentic SARS-CoV-2 variant strains harboring all spike substitutions identified in Alpha (B.1.1.7, 0.5- to 5.2-fold), Beta (B.1.351, 1.0- to 3.8-fold), Gamma (P.1, 0.4- to 2.0-fold), Delta (B.1.617.2, 0.6- to 1.2-fold), and Delta [+K417N] (AY.1/ AY.2, 1.0-fold) variants of concern, and Eta (B.1.525, 3.1-fold), Iota (B.1.526, 0.3- to 3.4-fold), Kappa (B.1.617.1, 0.5- to 3.4-fold) Lambda (C.37, 0.7-fold), and Mu (B.1.621, 7.5-fold) variants of interest. Tixagevimab and cilgavimab in combination was also tested against Epsilon (B.1.427 / B.1.429, 0.8- to 3.5-fold), R.1 (3.5-fold), B.1.1.519 (1.4-fold), C.36.3 (2.3-fold), B.1.214.2 (0.8-fold), and B.1.619.1 (3.3-fold) variant alerts for further monitoring and B.1.616 (0.5-fold), A.23.1 (0.4-fold), A.27 (0.8-fold), and AV.1 (5.9-fold) variants de-escalated from further monitoring (Table 6).

Preliminary data for the neutralizing activities of tixagevimab and cilgavimab in combination against circulating Omicron subvariants are available. VLPs pseudotyped with the SARS-CoV-2 spike of Omicron BA.1 or BA.1.1 (BA.1+R346K) showed reduced neutralizing activity (132- to 183-fold or 424-fold, respectively), Omicron BA.2 showed no change in neutralizing activity (3.2-fold). Authentic Omicron BA.1 (12- to 30-fold) and BA.1.1 (176-fold) viruses showed reduced susceptibility, Omicron BA.2 showed minimal change in neutralizing activity (5.4-fold).

Data collection is ongoing to better understand how the reductions in activity seen in pseudotyped VLP assays or authentic SARS-CoV-2 assays may correlate with clinical outcomes.

Table 6 EVUSHELD Pseudotyped Virus-Like Particles and Authentic SARS-CoV-2 Neutralization Data for SARS-CoV-2 Variants

Lineage with Spike Protein Substitution	Country First Identified	WHO Nomenclature	Key Substitutions Tested	Fold Reduction in Susceptibility* (Pseudotyped VLPs [†])	Fold Reduction in Susceptibility* (Authentic virus [‡])
B.1.1.7	UK	Alpha	N501Y	0.5- to 5.2-fold	No Change [§]
B.1.351	South Africa	Beta	K417N+E484K+N501Y	No Change [§]	No Change [§]
P.1	Brazil	Gamma	K417T+E484K+N501Y	No Change [§]	No Change [§]
B.1.617.2	India	Delta	L452R+T478K	No Change [§]	No Change [§]
AY.1/ AY.2	India	Delta [+K417N]	K417N+L452R+T478K	No Change [§]	No Change [§]
BA.1	Botswana	Omicron (BA.1)	G339D+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q489R+N501Y+Y505H	132- to 183-fold [#]	12- to 30-fold
BA.1.1	Multiple country origin	Omicron (BA.1.1) [+R346K]	G339D+R346K+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q489R+N501Y+Y505H	424-fold	176-fold
BA.2	Multiple country origin	Omicron (BA.2)	G339D+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+S477N+T478K+E484A+Q493R+Q498R+N501Y+Y505H+H655Y+N679K+P681H+N764K	No Change [§]	5.4-fold
B.1.525	Multiple country origin	Eta	E484K	No Change [§]	ND
B.1.526	United States	Iota	E484K	No Change [§]	No Change [§]
B.1.617.1	India	Kappa	L452R+E484Q	No Change [§]	No Change [§]
C.37	Peru	Lambda	L452Q+F490S	No Change [§]	ND
B.1.621	Colombia	Mu	R346K+E484K+N501Y	7.5-fold	ND
B.1.427 / B.1.429	United States	Epsilon	L452R	No Change [§]	No Change [§]
R.1	Multiple country origin	-	E484K	No Change [§]	ND
B.1.1.519	Multiple country origin	-	T478K	No Change [§]	ND
C.36.3	Multiple country origin	-	R346S:L452R	No Change [§]	ND

Lineage with Spike Protein Substitution	Country First Identified	WHO Nomenclature	Key Substitutions Tested	Fold Reduction in Susceptibility* (Pseudotyped VLPs [†])	Fold Reduction in Susceptibility* (Authentic virus [‡])
B.1.214.2	Multiple country origin	-	Q414K:N450K	No Change [§]	ND
B.1.619.1	Multiple country origin	-	N440K:E484K	No Change [§]	ND
P.2	Brazil	Zeta	E484K	No Change [§]	ND
B.1.616	France	-	V483A	No Change [§]	ND
A.23.1	UK	-	V367F	No Change [§]	ND
A.27	Multiple country origin	-	L452R+N501Y	No Change [§]	ND
AV.1	Multiple country origin	-	N439K+E484K	5.9-fold	ND

* Range of reduced potency across multiple variants of each lineage using research-grade pseudotyped VLP neutralization assays; mean fold change in half maximal effective concentration (EC₅₀) of mAb required for a 50% reduction in infection compared to wild type reference strain

[†] Pseudotyped virus-like particles expressing the entire SARS-CoV-2 spike variant protein and individual characteristic spike substitutions except L452Q were tested including Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R, and/or S494P), and Delta (+K417N) harboring additional indicated RBD substitutions that are no longer detected or detected at extremely low levels within these lineages

[‡] Authentic SARS-CoV-2 expressing the entire variant spike protein were tested including Alpha (+E484K or S494P) harboring additional indicated RBD substitutions that are no longer detected or detected at extremely low levels within these lineages

[§] No change: <5-fold reduction in susceptibility

[#] EC₅₀ value = 1.13 – 1.83 nM (171 - 277 ng/mL)

ND, not determined; RBD, receptor binding domain

It is not known how pseudotyped VLPs or authentic SARS-CoV-2 neutralization susceptibility data correlate with clinical outcome.

In PROVENT, illness visit sequencing data were available for 21 of 33 subjects with SARS-CoV-2 infection (6 who received tixagevimab and cilgavimab and 15 placebo). Fourteen subjects were infected with variants of concern or variants of interest, including 8 subjects with Alpha (B.1.1.7) (8 who received placebo), 1 subject with Beta (B.1.351) (1 who received tixagevimab and cilgavimab), 3 subjects with Delta (B.1.617.2) (3 who received placebo), and 2 subjects with Epsilon (B.1.429) (2 who received tixagevimab and cilgavimab). Seven additional subjects were infected with B.1.375 (1 who received tixagevimab and cilgavimab) or the A_1 set of lineages containing a constellation of spike protein substitutions including D614G and P681H or Q677P (3 who received tixagevimab and cilgavimab and 3 placebo). Additional spike protein RBD substitutions detected at low frequency (between 3% and 24%) included V503F in the tixagevimab and cilgavimab group.

In STORM CHASER, illness visit sequencing data was available for 19 of 19 subjects with SARS-CoV-2 infections (12 of 12 who received tixagevimab and cilgavimab and 7 of 7 placebo). At an allele fraction ≥25%, 12 of 19 subjects were infected with variants of concern or variants of interest, including 9 subjects with Alpha (B.1.1.7) (5 who received tixagevimab and cilgavimab and 4 placebo) and 3 subjects with Epsilon (B.1.427 / B.1.429) (2 who received tixagevimab and cilgavimab and 1 placebo). Seven additional subjects were infected with B.1.1.519 (1 who received tixagevimab and cilgavimab) or the A_1 set of lineages containing a constellation of spike protein substitutions including D614G and D138H, Q675H, Q677H, or V1176F (4 who received tixagevimab and cilgavimab and 2 placebo). Additional spike protein RBD substitutions detected at an allele fraction ≥3% included S325P, Del342, C361W, Del428, F429V, and F515C in the tixagevimab and cilgavimab group.

Evaluation of neutralization susceptibility of variants identified through global surveillance and in subjects who received tixagevimab and cilgavimab is ongoing.

It is possible that variants resistant to tixagevimab and cilgavimab could have cross-resistance to other monoclonal antibodies targeting the RBD of SARS-CoV-2. The combination of tixagevimab and cilgavimab retained activity against pseudotyped VLPs harboring individual SARS-CoV-2 spike substitutions (K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, E484D/K/Q, F486V, F490S, Q493K/R, and S494P) identified in neutralization escape variants of other monoclonal antibodies targeting the RBD of SARS-CoV-2 spike protein.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity, genotoxicity, and reproductive toxicology studies have not been conducted with tixagevimab and cilgavimab.

13.2 Animal Toxicology and Pharmacology

In a toxicology study in cynomolgus monkeys, tixagevimab and cilgavimab had no adverse effects when administered via IM injection.

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

Tixagevimab and cilgavimab have been assessed in rhesus macaque and cynomolgus macaque models of SARS-CoV-2 infection. Prophylactic administration of tixagevimab and cilgavimab (N= 4 rhesus macaque; N= 3 cynomolgus macaque) three days prior to infection prevented SARS-CoV-2 infection of the upper and lower respiratory tracts in dose-dependent manner. Prophylactic administration of 4 mg/kg tixagevimab and cilgavimab resulted in a 7-log₁₀ reduction in viral sub-genomic messenger RNA (sgmRNA) in nasopharyngeal swabs and 5 to 6-log₁₀ reduction in sgmRNA or infectious virus titer in bronchoalveolar lavage samples at Day 2 post-challenge in all animals relative to placebo-treated animals. Compared to placebo, prophylactic administration of tixagevimab and cilgavimab (N= 3 cynomolgus macaque) reduced lung injury associated with SARS-CoV-2 infection.

The applicability of these findings to a clinical setting is not known.

14 CLINICAL STUDIES

The data supporting this EUA are based on analyses from the Phase III trials PROVENT (NCT04625725) and STORM CHASER (NCT04625972). Both trials are evaluating the safety and efficacy of EVUSHELD (150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab) for the prophylaxis SARS-CoV-2 symptomatic illness (COVID-19).

Efficacy Data from PROVENT

PROVENT is an ongoing Phase III, randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled clinical trial studying EVUSHELD for the pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults ≥18 years of age. All subjects were either ≥60 years of age, had a pre-specified co-morbidity (obesity, congestive heart

failure, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, chronic liver disease, immunocompromised state, or previous history of severe or serious adverse event after receiving any approved vaccine), or were at increased risk of SARS-CoV-2 infection due to their living situation or occupation. Subjects could not have previously received a COVID-19 vaccine. Subjects received a single dose (administered as two IM injections) of EVUSHELD or placebo. The study excluded subjects with a history of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection or SARS-CoV-2 antibody positivity at screening. Once COVID-19 vaccines were locally available, subjects were permitted on request to unblind to make an informed decision on vaccine timing and to receive COVID-19 vaccination.

The baseline demographics were balanced across the EVUSHELD and placebo arms. The median age was 57 years (with 43% of subjects aged 60 years or older), 46% of subjects were female, 73% were White, 3% were Asian 17% were Black/African American, and 15% were Hispanic/Latino. Of the 5,197 subjects, 78% had baseline co-morbidities or characteristics associated with an increased risk for severe COVID-19, including obesity (42%), diabetes (14%), cardiovascular disease (8%), cancer, including a history of cancer (7%), chronic obstructive pulmonary disease (5%), chronic kidney disease (5%), chronic liver disease (5%), immunosuppressive medications (3%) and immunosuppressive disease (<1%).

For the primary endpoint, a subject was defined as a COVID-19 case if their first case of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness occurred after administration and prior to Day 183. The primary analysis included 5,172 subjects who were SARS-CoV-2 RT-PCR-negative at baseline, of which 3,441 received EVUSHELD and 1,731 received placebo. Only events that occurred prior to unblinding or vaccine receipt were included. EVUSHELD receipt resulted in a statistically significant (p-value <0.001) 77% reduction in incidence of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness (COVID-19) when compared to placebo (Table 7). At the time of analysis the median follow-up time post-administration was 83 days (range 3 to 166 days).

Similar results were observed for EVUSHELD recipients compared to placebo recipients in the reduction in incidence of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness or death from any cause (12/3,441 versus 19/1,731, respectively) with relative risk reduction of 69% (95% CI: 36, 85; p-value= 0.002), and in the reduction in incidence of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness regardless of unblinding or vaccine receipt (10/3,441 versus 22/1,731, respectively) with relative risk reduction of 77% (95% CI: 52, 89 ; p-value <0.001).

Table 7 Incidence of Symptomatic COVID-19 in Adults (PROVENT)

	N*	Number of events, n (%)	Relative Risk Reduction, % (95% CI)
EVUSHELD [†]	3,441	8 (0.2%)	77% (46, 90)
Placebo	1,731	17 (1.0%)	

N = number of subjects in analysis; CI = Confidence Interval

* subjects were censored after receiving the vaccine or being unblinded to consider the vaccine, whichever occurred earlier

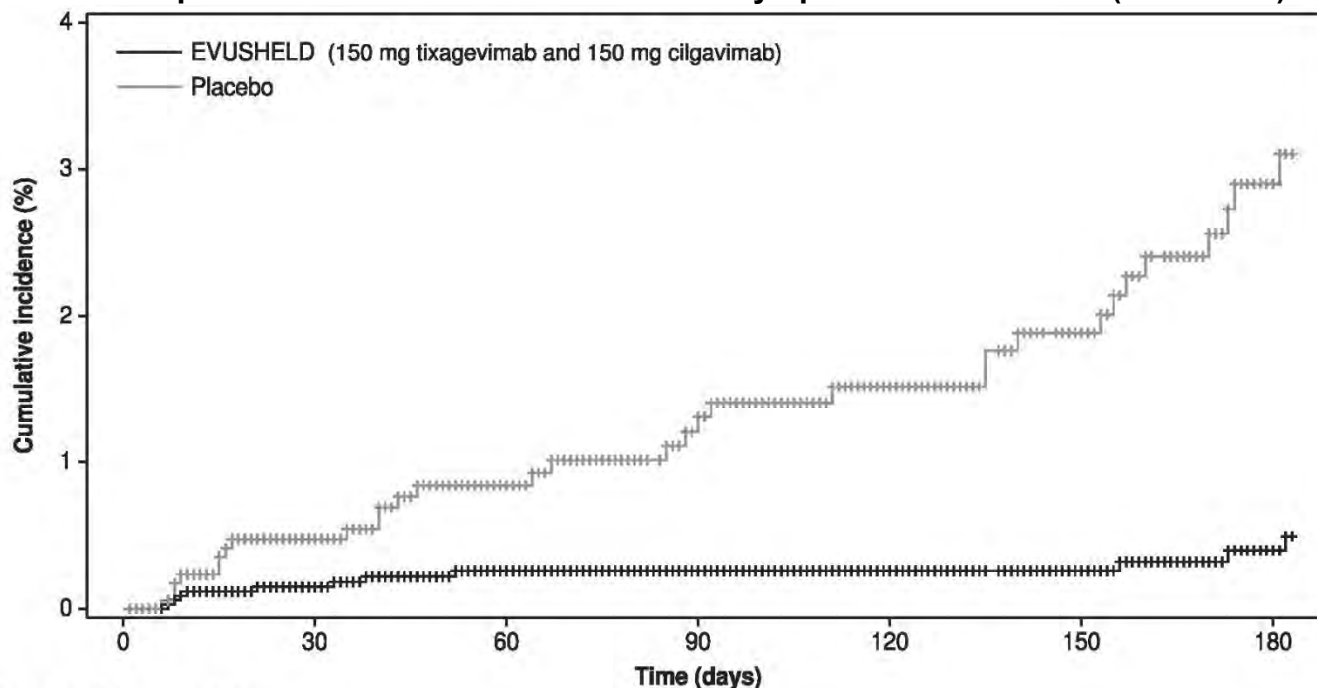
[†] EVUSHELD dose (150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab)

Among subjects who received EVUSHELD, there were no severe/critical COVID-19 events (defined as SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness characterized by a minimum of either pneumonia [fever, cough, tachypnoea or dyspnea, and lung infiltrates] or hypoxemia [SpO₂ <90% in

room air and/or severe respiratory distress] and a WHO Clinical Progression Scale score of 5 or higher) compared to one event (0.1%) among subjects who received placebo.

An additional data cut was conducted to provide post-hoc updated efficacy and safety analysis, the median follow-up was 6.5 months for subjects in both EVUSHELD and placebo arms. The relative risk reduction of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness was 83% (95% CI: 66, 91) with 11/3,441 (0.3%) events in the EVUSHELD arm and 31/1,731 (1.8%) events in the placebo arm, see Figure 1. These results are consistent with the duration of protection predicted by population PK modelling. Among subjects who received EVUSHELD there were no severe/critical COVID-19 events compared to five events among subjects who received placebo.

Figure 1 Kaplan Meier: Cumulative Incidence of Symptomatic COVID-19* (PROVENT)



Number of participants at risk

EVUSHELD	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044
Placebo	1731	1483	1177	991	856	774	472

* Subjects who do not experience a primary endpoint event (and had not discontinued) are censored at Day 183. Subjects who were unblinded/vaccinated prior to an event are also censored at the earlier time of unblinding/vaccination.

Efficacy Data from STORM CHASER

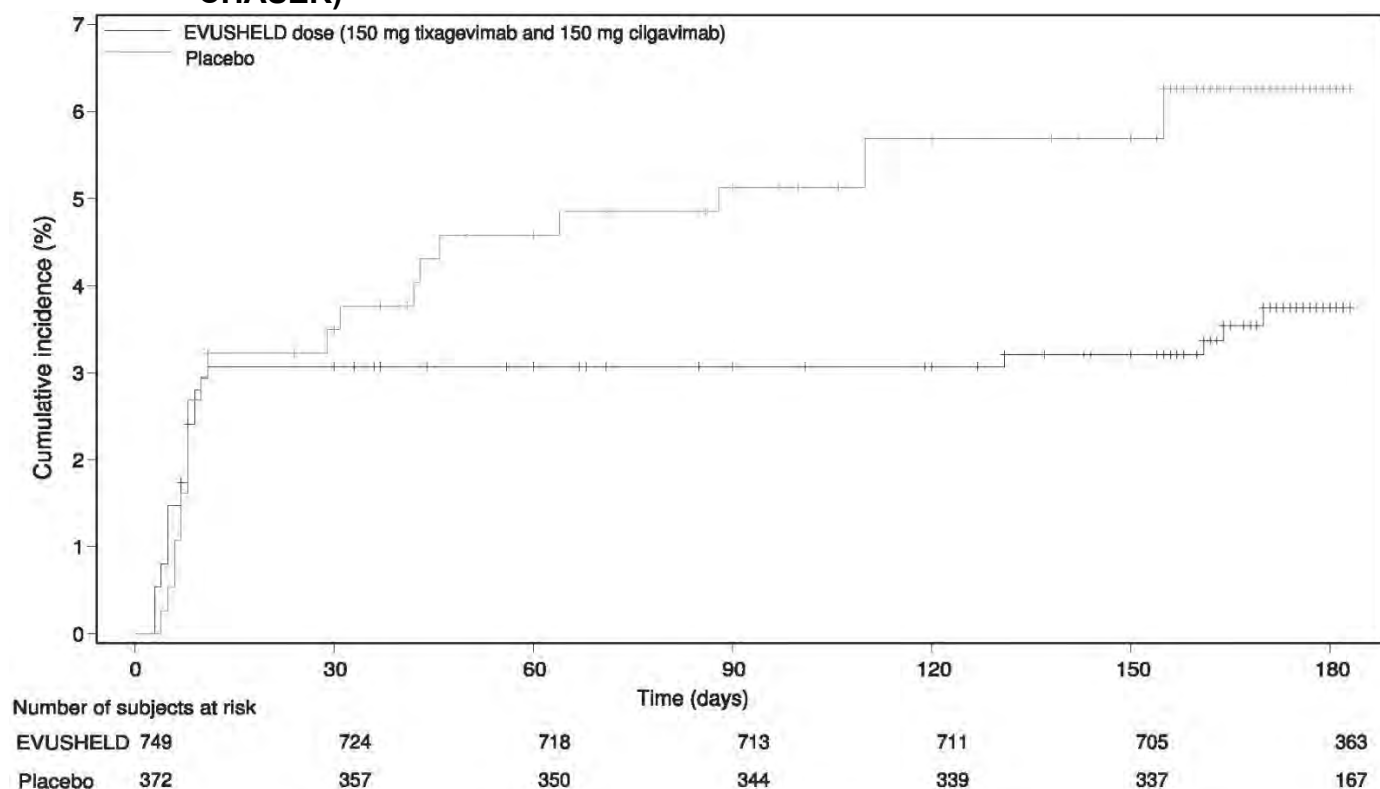
STORM CHASER is an ongoing Phase III randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled clinical trial of EVUSHELD for the post-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults ≥ 18 years of age. Subjects who had not previously received a COVID-19 vaccine were enrolled following potential exposure (within 8 days) to an identified individual with a laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (symptomatic or asymptomatic). Subjects received a single dose (administered as two IM injections) of EVUSHELD or placebo. The study excluded subjects with a history of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection or SARS-CoV-2 antibody positivity at screening. Once COVID-19 vaccines were locally available, subjects were permitted on request to unblind to make an informed decision on vaccine timing and to receive COVID-19 vaccination.

Of the 1,121 subjects who were randomized and received EVUSHELD (N= 749) or placebo (N= 372), 48 subjects were positive for SARS-CoV-2 (RT-PCR analysis of nasopharyngeal swabs) at baseline.

The primary efficacy analysis, comparison of the incidence of a subject's first case of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness occurring post-dose and before Day 183, did not demonstrate a statistically significant effect for EVUSHELD versus placebo with 23 cases of symptomatic COVID-19 in the EVUSHELD arm (3.1%) and 17 cases in the placebo arm (4.6%) (relative risk reduction of 33%, 95% CI: -26, 65). At the time of analysis the median follow-up time post-administration was 49 days (range 5 to 115 days).

The study did not demonstrate benefit for EVUSHELD in preventing symptomatic COVID-19 in the first 30 days after randomization, leading to the limitation of use for post-exposure prophylaxis [see [Emergency Use Authorization \(1\)](#)]. However, there was a higher proportion of symptomatic COVID-19 cases among placebo recipients after Day 29 (see Figure 2 below, data from the post-hoc updated efficacy analysis with a median follow-up time of 6.5 months). EVUSHELD is not authorized for post-exposure prophylaxis of COVID-19 in individuals who have been exposed to someone infected with SARS-CoV-2.

Figure 2 Kaplan Meier: Cumulative Incidence of Symptomatic COVID-19* (STORM CHASER)



* Subjects who do not experience a primary endpoint event (and had not discontinued) are censored at Day 183.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Each EVUSHELD co-packaged carton contains two vials (Table 8):

- 1 single-dose vial of tixagevimab injection as a sterile, preservative-free, clear to opalescent and colorless to slightly yellow solution.

- 1 single-dose vial of cilgavimab injection as a sterile, preservative-free, clear to opalescent and colorless to slightly yellow solution.

Table 8 EVUSHELD co-packaged carton contents

Carton (2 vials per pack)	Components	
	1 vial of Tixagevimab 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) (dark grey cap)	1 vial of Cilgavimab 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) (white cap)
NDC 0310-7442-02	NDC 0310-8895-01	NDC 0310-1061-01

Storage and Handling

Store unopened vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Discard any unused portion.

DO NOT FREEZE. DO NOT SHAKE.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

As a prescribing healthcare practitioner, you must communicate to the patient, parent and caregiver information consistent with the “FACT SHEET FOR PATIENTS, PARENTS OR CAREGIVERS” and provide them with a copy of this Fact Sheet prior to administration of EVUSHELD.

Dosing

Inform individuals that they may need to receive additional doses of EVUSHELD for ongoing protection but that the optimal timing of redosing is unknown at this time [see [Dosage and Administration \(2.1\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

Cardiovascular Events

Inform individuals that a higher proportion of subjects who received EVUSHELD versus placebo reported cardiovascular serious adverse events (myocardial infarctions and heart failure). Advise individuals to seek immediate medical attention if they experience any signs or symptoms suggestive of a cardiovascular event [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

For additional information, please visit the website or call the telephone number provided below.

To access the most recent EVUSHELD Fact Sheets, please scan the QR code provided below.

Website	Telephone number
http://www.evusheld.com 	1-800-236-9933

18 MANUFACTURER INFORMATION

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

Manufactured by: Samsung Biologics, 300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon 21987, Republic of Korea



©AstraZeneca 2022. All rights reserved.

医療従事者向けファクトシート：EVUSHELD™（tixagevimab 及び cilgavimab の注射液セット）の緊急使用許可

緊急使用許可（Emergency Use Authorization：EUA）の重要な要点
下記に示す EUA の要点には、EUA の下に EVUSHELD™ を使用する
際に必要なすべての情報は盛り込まれていない。EVUSHELD の詳細
については、医療従事者向けファクトシート全文を参照すること。

EVUSHELD™（tixagevimab 注射液及び cilgavimab 注射液）注射剤 セット、筋注用

最初の緊急使用許可申請の承認日：2021 年 12 月

-----主な変更履歴-----

警告及び使用上の注意（5.2 項）：新たな注意事項の追加

用法及び用量（2.3 項）：2022 年 5 月
用法及び用量（2.1 項、17 章）：初回用量及び再投与用量の変更

副作用（6.1 項、12.3 項）：TACKLE 試験成績の追加 2022 年 4 月
微生物学（12.4 項）：中和データの更新 2022 年 2 月

-----EVUSHELD の緊急使用許可-----

米国食品医薬品局は、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を標的として
その結合を阻害する未承認製品である EVUSHELD™（tixagevimab 及
び cilgavimab の注射液セット）の緊急使用について EUA を発出し
た。本製品は、下記に該当する成人及び小児（12 歳以上かつ体重
40 kg 以上）の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の曝露前予防
を目的としたものである。

- 現時点で SARS-CoV-2 に感染しておらず、SARS-CoV-2 感染者
への最近の曝露が確認されておらず、かつ以下のいずれかに該
当する者
 - 医学的状態又は免疫抑制薬の使用により中等度から重度の免
疫機能低下状態にあり、かつ COVID-19 ワクチン接種を行
っても十分な免疫応答が得られない可能性がある者
 - COVID-19 ワクチン及び／又は COVID-19 ワクチンの成分に
対する重度の副反応歴があるため、承認又は許可されている
スケジュールによる利用可能ないずれの COVID-19 ワクチ
ンの接種も推奨されない者

個々の患者に EVUSHELD を処方できるのは、EVUSHELD が属する薬
効分類（抗感染症薬）の薬剤を処方する資格を有する又はそれらの処
方を許可されている医師、高度実践看護師（advanced practice
registered nurse）及びフィジシャン・アシスタントに限られる。

EVUSHELD は上記の緊急使用を目的として FDA から許可されたもの
である。EVUSHELD は、COVID-19 の曝露前予防を含め、いかなる用
途に対しても FDA から承認されてない（1 章）。

EVUSHELD は、合衆国法典第 21 編法令第 564(b)(1)項§360bbb-
3(b)(1)に基づき、EVUSHELD の緊急使用の許可を正当化する状況が
存在するという宣言が出されている期間中に限り許可される。許可が
早期に終了された場合又は取り消された場合はこの限りでない。

許可された使用法の制限

- EVUSHELD は、以下の目的での使用は許可されない。
 - COVID-19 の治療、又は
 - SARS-CoV-2 感染者に既に曝露された者での COVID-19 の
曝露後予防
- EVUSHELD による曝露前予防は、COVID-19 ワクチンの接種が
推奨される者にとってワクチン接種に置き換わるものではない。
ワクチンの接種が推奨される者は、COVID-19 ワクチンの接
種によりベネフィットが得られる可能性がある中等度から重度
の免疫機能低下状態にある者も含め、COVID-19 ワクチンの接種
を受けるべきである。

- 既に COVID-19 ワクチンの接種を受けた者では、ワクチン接種
後 2 週間以上経過してから EVUSHELD を投与すべきである。

中等度から重度の免疫機能低下及び COVID-19 ワクチン接種に対する
免疫応答が不十分な状態をもたらす可能性がある医学的状態又は治療
法、新型コロナウイルス感染症の世界的流行（COVID-19 パンデミック）
時における医薬品の緊急使用の妥当性、適用可能な代替医薬品に
関する情報、及び COVID-19 に関する追加情報については、医療従事
者向けファクトシート全文を参照されたい（1 章）。

-----用法及び用量-----

本剤の緊急使用における用量：

- 初回用量：tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg であ
り、両者を別々に逐次的に筋肉内投与する（2.1 項）。
- 初回用量として tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg の
投与を受けた場合
最初に tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg の投与を受
けた者に対しては
 - 投与後 3 カ月以下：tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab
150 mg
 - 投与後 3 カ月超：tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab
300 mg（2.1 項）
- 再投与：EVUSHELD の再投与が必要となったときに流行してい
る SARS-CoV-2 変異株は、現時点では不明である。そのため、
再投与を推奨することはできない。今後、より詳細なデータが
得られた際には、ファクトシートを改訂し、再投与の推奨事項
を追加する（2.1 項）。

投与液の調整及び投与方法の詳細については、医療従事者向けファク
トシート全文を参照されたい（2 章）。

-----剤形及び含量-----

注射剤

- 単回使用バイアル 1 本に tixagevimab 150 mg/1.5 mL
（100 mg/mL）を含有する（3 章）。
- 単回使用バイアル 1 本に cilgavimab 150 mg/1.5 mL
（100 mg/mL）を含有する（3 章）。

-----禁忌（次の患者には投与しないこと）-----

本剤の成分に対して、アナフィラキシーを含む重度の過敏症反応の既
往歴がある者（4 章）

-----警告及び使用上の注意-----

- 過敏症（アナフィラキシーを含む）：EVUSHELD 投与時に重篤な
過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が認められている。臨床
的に重要な過敏症反応又はアナフィラキシーの徴候・症状が認め
られた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な医薬品による
治療及び／又は支持療法を開始すること。注射後は臨床的にモニ
タリングし、少なくとも 1 時間は患者を観察すること（5.1 項）。
- COVID-19 ワクチンとの交差過敏症のリスク：EVUSHELD にはポ
リソルベート 80 が含まれている。これは、一部の COVID-19 ワク
チンに含まれ、他の COVID-19 ワクチンの成分であるポリエチレ
ングリコール（PEG）と構造的に類似しており COVID-19 ワクチ
ンに対する重度の過敏症反応の病歴がある者の場合、EVUSHELD
投与の前にアレルギー専門医への相談を検討すること（5.2 項）。
- 臨床的に重要な出血性疾患：他の筋注用注射剤と同様、本剤は血
小板減少症又は血液凝固障害を有する者には慎重投与すること
（5.3 項）。
- 心血管系事象：EVUSHELD の投与を受けた被験者では、心筋梗塞
及び心不全という重篤な有害事象の報告例の割合がプラセボの投
与を受けた被験者と比較して高かった。これらの事象発現例は全
例が心臓のリスク因子及び／又は心血管疾患の既往歴を有してい
り、明らかな時間的パターンは認められなかった。EVUSHELD と

これらの事象との因果関係は確認されていない。心血管系事象のリスクが高い者では、リスクとベネフィットを比較考量したうえで EVUSHELD の投与を開始し、また心血管系事象を示唆する徴候又は症状が発現したならば直ちに受診するよう指導しておくこと（5.4 項）。

-----副作用-----

高頻度に認められた有害事象（全グレード、発現率 3%以上）は頭痛、疲労及び咳嗽である（6.1 項）。

本剤との因果関係の可能性が否定できない重篤な有害事象又は投薬過誤が発生した場合には、それらのすべてを以下のいずれかの方法で報告しなければならない。

- (1) オンライン上で FDA Form 3500 を提出する。
- (2) FDA Form 3500 をダウンロードし、必要事項を入力又は記入してメール又はファックスにて提出する。
- (3) FDA（1-800-FDA-1088）に連絡して FDA Form 3500 を請求する。

なお、本フォームの写しを AstraZeneca（ファックス：1-866-742-7984 又は電話：1-800-236-9933）にも提出されたい（6.4 項）。

患者及び保護者／介護者向けファクトシート参照。

2022 年 5 月改訂

目次*

1 緊急使用許可

2 用法・用量

- 2.1 EVUSHELD 緊急使用時の用量
- 2.2 特別な集団における用量調節
- 2.3 投与液の調製及び投与方法

3 剤形及び含量

4 禁忌（以下の患者には投与しないこと）

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 過敏症（アナフィラキシーを含む）
- 5.2 COVID-19 ワクチンとの交差過敏症のリスク
- 5.3 臨床的に重要な出血性疾患
- 5.4 心血管系事象

6 副作用

- 6.1 臨床試験での副作用
- 6.4 重篤な有害事象及び投薬過誤に関する報告義務
- 6.5 その他の報告義務

7 薬物相互作用

8 特別な集団への投与

- 8.1 妊娠
- 8.2 授乳

- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害
- 8.8 その他の特別な集団

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.3 薬物動態
- 12.4 微生物学★

13 非臨床毒性試験

- 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
- 13.2 動物における毒性及び薬理作用

14 臨床試験成績

16 包装形態、保管、及び取扱い上の注意

17 患者カウンセリング情報

18 製造販売元情報

* 本 EUA から割愛された章及び項は記載していない。

医療従事者向けファクトシート全文

1 緊急使用許可

米国食品医薬品局（FDA）は、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を標的としてその結合を阻害する未承認製品である EVUSHELD（tixagevimab 及び cilgavimab の注射液セット）の緊急使用について EUA を発出した。本製品は、下記に該当する成人及び小児（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の曝露前予防を目的としたものである。

- 現時点で SARS-CoV-2 に感染しておらず、SARS-CoV-2 に感染している者への最近の曝露も確認されたことがなく、かつ以下のいずれかに該当する者
 - 医学的状态又は免疫抑制薬の使用により中等度から重度の免疫機能低下状態にあり、かつ COVID-19 ワクチン接種¹を行っても十分な免疫応答が得られない可能性がある者
 - COVID-19 ワクチン及び／又は COVID-19 ワクチンの成分に対する重度の副反応歴があるため、承認又は許可されているスケジュールによる利用可能ないずれの COVID-19 ワクチンの接種も推奨されない者（「警告及び使用上の注意」 [5.2 項] 参照）

個々の患者に EVUSHELD を処方できるのは、EVUSHELD が属する薬効分類（抗感染症薬）の薬剤を処方する資格を有する又はそれらの処方を許可されている医師、高度実践看護師（advanced practice registered nurse）及びフィジシャン・アシスタントに限られる。

EVUSHELD は上記の緊急使用を目的として FDA から許可されたものである。EVUSHELD は、COVID-19 の曝露前予防を含め、いかなる用途に対しても FDA から承認されてない。

EVUSHELD は、合衆国法典第 21 編法令第 564(b)(1)項§360bbb-3(b)(1)に基づき、EVUSHELD の緊急使用の許可を正当化する状況が存在するという宣言が出されている期間中に限り許可される。許可が早期に終了された場合又は取り消された場合はこの限りでない。

中等度から重度の免疫機能低下及び COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答が不十分な状態をもたらす可能性がある医学的状态又は治療法としては以下のものが挙げられるが、これらに限定されない¹。

- 固形腫瘍及び造血器腫瘍の積極的治療
- 固形臓器移植及び免疫抑制療法
- キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞療法又は造血幹細胞移植（移植又は免疫抑制療法から 2 年以内）
- 中等度又は重度の原発性免疫不全症（ディジョージ症候群、ウィスコット・オールドリック症候群等）
- 進行した又は未治療の HIV 感染（HIV を有しかつ CD4 細胞数が 200/mm³未満の者、エイズ指標疾患歴があつて免疫再構築がない者、又は症候性 HIV を臨床的に呈している者）
- 高用量コルチコステロイド（プレドニゾロン 20 mg/日以上相当を 2 週間以上投与）、アルキル化薬、代謝拮抗薬、移植関連の免疫抑制薬、免疫抑制が重度に分類される癌化学療法薬、腫瘍壊

¹ 詳細については、下記ウェブサイトを参照すること：<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>。医療従事者は各患者でのベネフィット・リスクを考慮すること。

死因子（TNF）ブロッカー、免疫抑制作用又は免疫調節作用を有するその他の生物学的製剤（B細胞枯渇剤等）

許可された使用法の制限

- EVUSHELD は、以下の目的での使用は許可されない。
 - COVID-19 の治療、又は
 - SARS-CoV-2 感染者に既に曝露された者での COVID-19 の曝露後予防
- EVUSHELD による曝露前予防は、COVID-19 ワクチンの接種が推奨される者にとってワクチン接種に置き換わるものではない。ワクチンの接種が推奨される者は、COVID-19 ワクチンの接種によりベネフィットが得られる可能性がある中等度から重度の免疫機能低下状態にある者も含め、COVID-19 ワクチンの接種を受けるべきである。
- 既に COVID-19 ワクチンの接種を受けた者では、ワクチン接種後 2 週間以上経過してから EVUSHELD を投与すべきである。

COVID-19 パンデミック時における医薬品の緊急使用の妥当性

現在、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 による COVID-19 が集団発生している。米国保健福祉省（HHS）長官は以下を明言した。

- 2020 年 1 月 7 日以降、COVID-19 に関連する公衆衛生上の緊急事態が発生している。
- その状況を鑑みると、COVID-19 パンデミック時における医薬品及び生物学的製剤の緊急使用許可は妥当である（2020 年 5 月 27 日表明）。

EUA は、特定の状況下にある米国において未承認製品（すなわち、医薬品、生物学的製剤、医療用機器）の緊急使用又は既承認製品の未承認適応での緊急使用を FDA が許可するというものである。この特定の状況下には、HHS 長官が国家安全保障又は海外在住の米国市民の健康と安全に悪影響を及ぼし、生物学的製剤が関係する、あるいはそのような生物学的製剤に起因する可能性のある疾患や病状を伴う公衆衛生上の緊急事態が発生していると明言した場合も含まれる（これに限定されない）。EUA 発出の基準は以下のとおりである。

- 生物学製剤が原因で、重篤な又は生命を脅かす疾患や病状が誘発される可能性がある場合。
- 有効な科学的エビデンス全体（入手可能であれば、適切かつ十分な比較対照を置いた臨床試験のデータを含む）に基づき、以下と考えるのが合理的である場合
 - 当該製剤が重篤な又は生命を脅かす疾患や病状の診断、治療又は予防に有効である可能性がある。
 - 当該製剤をそのような疾患や病状の診断、予防又は治療に用いた時の既知及び潜在的ベネフィットは、生物学的製剤によってもたらされる重大な脅威を考慮した場合、当該製剤の既知及び潜在的リスクを上回る。
- 重篤な又は生命を脅かす疾患や病状を診断、予防、又は治療するために利用可能で適切な既承認の代替医薬品が存在しない場合

EUA の下で使用が許可される利用可能な代替医薬品に関する情報

COVID-19 ワクチン接種を行っても十分な免疫応答が得られない可能性がある者、又は COVID-19 ワクチン若しくはその成分に対する重度の副反応歴があるため COVID-19 ワクチンの接種が推奨され

ない者における COVID-19 の曝露前予防を目的とした EVUSHELD に代わる入手可能で適切な既承認の代替医薬品は存在しない。

EVUSHELD 及び COVID-19 の予防を目的とした他の治療薬の臨床試験に関する情報については、www.clinicaltrials.gov を参照すること。

2 用法・用量

2.1 EVUSHELD 緊急使用時の用量

初回投与

オミクロン株の下位系統である BA.1 系統及び BA.1.1 系統 (BA.1+R346K) に対しては、EVUSHELD の中和活性が低下するため、成人及び小児 (12 歳以上かつ体重 40 kg 以上) に対する本剤の初回用量は tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg であり、両者を別々に逐次的に筋肉内投与する (「[臨床薬理](#)」 [12.3 項] 及び表 1 参照)。

初回用量として tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg の投与を受けた場合

以前の許可初回用量 (tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg) の投与をすでに受けた者に対しては、以下の基準に従った用量で、可及的速やかに EVUSHELD の再投与を行うこと。

- 過去 3 カ月以内に初回投与を受けた場合：tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg を投与する (表 2 参照)
- 過去 3 カ月より前に初回投与を受けた場合：tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg を投与する (表 1 参照)

再投与

これまでの本剤の臨床試験は単回投与に限られている。再投与の安全性及び有効性データはない。PROVENT 試験の長期データで、オミクロン以前の変異株に対して、本剤は投与後 6 カ月間にわたり曝露前予防に有効な可能性が示されている (「[臨床試験成績](#)」 [14 章] 参照)。しかしながら、オミクロン株の下位系統 (BA.1 系統及び BA.1.1 系統 [BA.1+R346K]) に対しては、従来株と比較して、EVUSHELD の中和活性が 12~424 倍低下していることから (「[微生物学](#)」 [12.4 項] 参照)、感染予防期間は不明であり、短縮する可能性が高い。これに対し、BA.2 株については、従来株と比較して、EVUSHELD の中和活性の低下は非常に小さい (「[微生物学](#)」 [12.4 項] 参照)。今後数カ月の間に、いずれの SARS-CoV-2 変異株又はオミクロン変異株が米国において優勢となるかは不明であるため、現時点で、再投与の推奨時期について記載することは出来ない。近いうちに、適切な再投与時期を決められるような (前の投与の 3 カ月又は 6 カ月後に tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg を再投与等) より詳細なデータが得られた際には、ファクトシートを改訂し、再投与の推奨事項を追加する。いずれの場合も、再投与の時期は、最後の EVUSHELD 投与日を起点に設定する。

最新の EVUSHELD のファクトシートは、URL (<http://www.evusheld.com>) 又は QR コードから参照されたい。



投与に関する推奨は、臨床薬理データ、抗ウイルス活性データ及び臨床試験データを含む科学的エビデンスの網羅的な検証に基づいたものである（「[臨床薬理](#)」[12.3 項]、「[微生物学](#)」[12.4 項]及び「[臨床試験成績](#)」[14 章] 参照）。これまでの本剤の臨床試験は COVID-19 の予防を目的とした EVUSIELD（tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg）の用量の投与に限られている。予防を目的とした EVUSIELD（tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg）の用量に関するデータはない。EVUSIELD（tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg）の臨床的安全性については、軽症から中等症の COVID-19 患者を対象とした治療試験の安全性データから裏付けが得られている（「[臨床試験での副作用](#)」[6.1 項] 参照）。

2.2 特別な集団における用量調節

妊婦又は授乳婦、高齢者及び腎機能障害患者に対する用量調節は推奨されない（「[特別な集団への投与](#)」[8 章] 参照）。

2.3 投与液の調製及び投与方法

本剤の箱には 1 箱に各抗体薬のバイアルが 1 本ずつ、計 2 本のバイアルが入っている。

各バイアルには、注射液 1.5 mL（150 mg）を吸引することができるよう余剰分が充填されている。

表 1 Tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg の用量

EVUSHELD* (tixagevimab 及び cilgavimab の注射液セット)	抗体薬の用量	必要なバイアル数	バイアルからの吸引量
	tixagevimab 300 mg	2 バイアル	3 mL
	cilgavimab 300 mg	2 バイアル	3 mL

* Tixagevimab 300 mg と cilgavimab 300 mg を別々に逐次的に筋肉内投与する。

表 2 Tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg の用量

EVUSHELD* (tixagevimab 及び cilgavimab の注射液セット)	抗体薬の用量	必要なバイアル数	バイアルからの吸引量
	tixagevimab 150 mg	1 バイアル	1.5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 バイアル	1.5 mL

* Tixagevimab 150 mg と cilgavimab 150 mg を別々に逐次的に筋肉内投与する。

投与液の調製

- Tixagevimab 及び cilgavimab は資格を有する医療従事者が調製しなければならない。

- Tixagevimab 及び cilgavimab はそれぞれ、個別の単回使用バイアルに充填されて提供される。バイアルを攪拌しないこと。
- 粒子状物質や変色がないか、バイアルを目視点検する。Tixagevimab 及び cilgavimab は透明からわずかに不透明の、無色から淡黄色の溶液である。溶液の濁り、変色又は微粒子の存在が確認された場合、そのバイアルは廃棄すること。
- EVUSIELD は tixagevimab 及び cilgavimab をそれぞれ 1 回ずつ合計 2 回を別々に逐次的に筋肉内投与する
- Tixagevimab 注射液適量及び cilgavimab 注射液適量を 2 本のシリンジに別々に吸引する（表 1 及び表 2 参照）。バイアル中の未使用の残液は廃棄する。
- 本剤は防腐剤を含まないため、シリンジに入れた注射液は直ちに投与すること。直ちに投与できない場合は tixagevimab 及び cilgavimab が入ったシリンジを下記の条件下で保管する必要があり、保管時間（バイアルに針を刺した時点から投与まで）は 4 時間を超えてはならない。
 - 2～8℃（36～46°F）の冷蔵庫、又は
 - 最高 25℃（77°F）の室温

投与方法

- Tixagevimab 及び cilgavimab は重度の過敏症反応に対応するため、資格を有する医療従事者が投与すること。
- 本剤の 2 種類の構成成分を逐次的に投与する。
- 別々の注射部位、望ましくは左右殿筋の一方、次いで他方に上記筋注用注射液を筋肉内投与する。
 - Tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg については、投与量（1 回の注射あたり 3 mL）に適した投与部位であることを確認する。
- 注射後は臨床的にモニタリングし、少なくとも 1 時間は患者を観察すること（「[警告及び使用上の注意](#)」 [5.1、5.2 項] 参照）。

3 剤形及び含量

本剤は、下記の tixagevimab 注射液と cilgavimab 注射液がそれぞれ個別の単回使用バイアルとして同梱された製品である。Tixagevimab は透明からわずかに不透明、無色から淡黄色の溶液であり、Cilgavimab は透明からわずかに不透明、無色から淡黄色の溶液である。以下の剤形が製造されている。

- 注射液：Tixagevimab 150 mg/1.5 mL（100 mg/mL）
- 注射液：Cilgavimab 150 mg/1.5 mL（100 mg/mL）

4 禁忌（以下の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して、アナフィラキシーを含む重度の過敏症反応の既往歴がある者（「[警告及び使用上の注意](#)」 [5.1.5.2 項] 参照）。

5 警告及び使用上の注意

本剤の臨床データは限られている。本剤の使用により、これまでに報告されていない重篤な有害事象や予期せぬ有害事象が発現する可能性がある。

5.1 過敏症（アナフィラキシーを含む）

本剤投与時に重篤な過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が認められている（「副作用」 [6.1 項] 参照）。臨床的に重要な過敏症反応又はアナフィラキシーの徴候・症状としては呼吸困難、寒気、倦怠感/無力症、頻脈、胸痛又は不快感、悪心/嘔吐、血管浮腫、めまい、蕁麻疹、喘鳴、掻痒、紅潮、過汗症、筋痛、血管迷走神経反応（例：失神前状態、失神）、又は不快感が含まれる。重度の過敏症反応を管理するため、EVUSHELD の投与は適切な医療従事者の監督下で行う必要がある。EVUSHELD の投与中に臨床的に重要な過敏症反応又はアナフィラキシーの兆候・症状が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な医薬品による治療及び／又は支持療法を開始すること。注射後は臨床的にモニタリングし、少なくとも 1 時間は患者を観察すること。

5.2 COVID-19 ワクチンとの交差過敏症のリスク

EVUSHELD にはポリソルベート 80 が含まれている。これは、一部の COVID-19 ワクチンに含まれ、他の COVID-19 ワクチンの成分であるポリエチレングリコール（PEG）と構造的に類似している（「組成・性状」 [11 章] 参照）。COVID-19 ワクチンに対する重度の過敏症反応の病歴がある者の場合、EVUSHELD 投与の前にアレルギー専門医への相談を検討すること。EVUSHELD の投与中に臨床的に重要な過敏症反応又はアナフィラキシーの兆候・や症状が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な医薬品による治療及び／又は支持療法を開始すること。注射後は臨床的にモニタリングし、少なくとも 1 時間は患者を観察すること。

5.3 臨床的に重要な出血性疾患

他の筋注用注射剤と同様に、本剤についても、血小板減少症又は血液凝固障害を有する者には慎重投与すること。

5.4 心血管系事象

PROVENT 試験の EVUSHELD 群では重篤な有害事象として心筋梗塞（1 例は死亡に至った重篤な有害事象）及び心不全が報告された被験者の割合がプラセボ群と比較して高かった（「副作用」 [6.1 項] 参照）。心臓の重篤な有害事象が発現した被験者は全例が心臓のリスク因子及び／又は心血管疾患の既往歴を有しており、明らかな時間的パターンは認められなかった。本剤とこれらの事象との因果関係は確認されていない。非臨床試験で、心毒性又は血栓性事象のシグナルは特定されなかった。

心血管系事象のリスクが高い者では、リスクとベネフィットを比較考量したうえで本剤の投与を開始し、また心血管系事象を示唆する徴候又は症状が発現したならば直ちに受診するよう指導しておくこと。

6 副作用

6.1 臨床試験での副作用

本 EUA の裏付けとなった EVUSHELD の臨床試験で、下記の副作用が認められた。これらの臨床試験における有害事象の発現率は、他の製品の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また

臨床現場での発現率を反映していないこともありうる。より広く使用されるに従い、本剤の更なる有害事象が明らかになる可能性がある。

本剤（tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg）は COVID-19 の予防を目的とした進行中の第 III 相試験 2 試験（PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験）において既に約 4,220 例の被験者に投与されている。

安全性の主要解析は、event driven 型の有効性データカットオフ時点までのデータに基づいているため、追跡調査期間は個々の被験者によってまちまちであり（「臨床試験成績」 [14 章] 参照）、追跡調査期間の中央値（範囲）は PROVENT 試験で 83 日（3～166 日）、STORM CHASER 試験で 49 日（5～115 日）であった。追加のデータカットオフを実施して最新の解析を実施した。同解析用の追跡調査期間の中央値（範囲）は PROVENT 試験で 6.5 カ月（3～282 日）、STORM CHASER 試験で約 6 カ月（5～249 日）であった。追跡調査期間の中央値（範囲）は、各試験の EVUSHELD 群とプラセボ群で類似していた。

進行中の第 III 相試験（TACKLE 試験）で入院していない軽症から中等症の COVID-19 患者 452 例（ただし、隔離目的の入院患者は対象とする）に本剤（tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg）を投与した。追跡調査期間の中央値及び範囲は、84 日（1～183 日）であった。EVUSHELD は、COVID-19 の治療目的での使用は許可されない。（「許可された使用法の制限」 [1 章] 参照）

いずれの試験でも、成人に本剤（tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg）を単回投与（2 種類別々の筋注用製剤の逐次的筋肉内投与）又はプラセボを投与した（「臨床試験成績」 [14 章] 参照）。

PROVENT 試験（EVUSHELD [tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg]）

PROVENT 試験では、年齢 60 歳以上である、事前に規定した合併症（「臨床試験成績」 [14 章] 参照）を有する、又は生活状況若しくは職業のため SARS-CoV-2 ウイルスに感染するリスクが高いのうちいずれかに該当する 18 歳以上の成人を組入れ対象とした。既に COVID-19 ワクチンの接種を受けた者又は SARS-CoV-2 に現在感染している若しくは過去に感染したことがわかっている者は対象から除外した。これらの被験者には EVUSHELD 又はプラセボを単回投与した（それぞれ N=3,461 及び N=1,736）。

EVUSHELD 群の被験者 1,221 例（35%）及びプラセボ群の被験者 593 例（34%）において有害事象が報告された。重篤な有害事象が報告されたのは EVUSHELD 群 50 例（1%）及びプラセボ群 23 例（1%）であった。EVUSHELD の投与を受けた被験者でアナフィラキシーが 1 件報告された。同事象は EVUSHELD 投与から数分以内に発現し、エピネフリンで治療した。同事象は消失した。

報告された有害事象（N=4,507）のほとんどは軽度（73%）又は中等度（24%）の事象であった。有害事象のうち、被験者の 1%以上で発現した事象の発現率は EVUSHELD 群とプラセボ群とで同程度であった（その差 1%未満）。試験薬投与中に発現又は悪化した有害事象のうち、高頻度に認められた事象（EVUSHELD 群又はプラセボ群における発現率 3%以上）を表 3 に示す。

表 3 安全性の主要解析で EVUSHELD 群又はプラセボ群における発現率が 3%以上であった因果関係を問わない有害事象（全グレード）

	EVUSHELD (N= 3,461)	プラセボ (N= 1,736)
頭痛	6%	5%
疲労	4%	3%
咳嗽	3%	3%

追加データカットオフ（追跡調査期間の中央値 6.5 カ月）の時点でも、EVUSHELD の投与を受けた被験者の全般的な有害事象プロファイルは表 3 に示した事象と同様であった。

心臓の重篤な有害事象

PROVENT 試験の追加データカットオフ時点までに、重篤な有害事象として心筋梗塞及び心不全が報告された被験者の割合はプラセボ群と比較して EVUSHELD 群で高く、心筋梗塞の 1 例は死亡した（表 4 参照）。心臓の重篤な有害事象が発現した被験者の全例に、ベースライン時点で心臓のリスク因子及び／又は心血管疾患の既往歴があった。明らかな時間的パターンは認められず、事象は EVUSHELD 投与の数時間後から追跡調査期間終了時点までの間に報告されていた。

表 4 中央値 6 カ月をデータカットオフ日として PROVENT 試験で 183 日目より前に発現した因果関係を問わない心臓の重篤な有害事象

	EVUSHELD (N= 3,461)	プラセボ (N= 1,736)
心臓の重篤な有害事象の発現例数 (%) *	22 (0.6%)	3 (0.2%)
冠動脈疾患又は心筋虚血に関連する重篤な有害事象†	10 (0.3%)	2 (0.1%)
心筋梗塞‡	8 (0.2%)	1 (0.1%)
心不全に関連する重篤な有害事象§α	6 (0.2%)	1 (0.1%)
不整脈に関連する重篤な有害事象¶	4 (0.1%)	1 (0.1%)
その他（心拡大、心筋症及び心肺停止）	3 (0.1%)	0

* EVUSHELD 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例は、それぞれ心臓の重篤な有害事象が 2 件発現した。

† 基本語の狭心症、冠動脈疾患、動脈硬化症、トロポニン増加、急性心筋梗塞、心筋梗塞を含む。

‡ 基本語の急性心筋梗塞、心筋梗塞、トロポニン増加（退院時診断名が心筋梗塞）を含む。

§ 基本語のうっ血性心不全、急性左室不全、心不全、急性心不全を含む。

¶ 基本語の心房細動、不整脈、発作性房室ブロック、心拍数不整を含む。

STORM CHASER 試験（EVUSHELD [tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg]）

STORM CHASER 試験では、検査により SARS-CoV-2 感染（症候性又は無症候性）と確定診断された者に曝露した可能性がある 18 歳以上の成人を組入れ対象とした。既に COVID-19 ワクチンの接種を受けた者、COVID-19 に合致する症状がある者、又は過去に SARS-CoV-2 に感染したことがわかっている者は対象から除外した。これらの被験者には EVUSHELD 又はプラセボを単回投与した（それぞれ N=749 及び N=372）。

EVUSHELD 群の被験者 162 例（22%）及びプラセボ群の被験者 111 例（30%）において有害事象が報告された。重篤な有害事象が報告されたのは EVUSHELD 群 5 例（1%未満）及びプラセボ群 3 例（1%未満）であった。報告された有害事象（N=777）のほとんどは軽度（75%）又は中等度（23%）の事象であった。

追加データカットオフ（追跡調査期間の中央値 6 カ月）の時点でも、EVUSHELD の投与を受けた被験者の全般的な有害事象プロファイルは以前の結果と同様であった。EVUSHELD は、SARS-CoV-2 感染者に曝露された者における COVID-19 の曝露後予防を適応としては許可されていない（「[緊急使用許可](#)」[1 章] 参照）。

心臓の重篤な有害事象

STORM CHASER 試験（N=1,121）では、心臓の重篤な有害事象の報告はなかった（追跡調査期間の中央値は約 6 カ月）。STORM CHASER 試験の被験者は PROVENT 試験の被験者と比較して若く（中央値がそれぞれ 48 歳及び 57 歳）、ベースラインで心臓のリスク因子が認められた被験者の割合も低かった（それぞれ、高血圧が 24%及び 36%、糖尿病が 11%及び 14%、心血管系疾患が 3%及び 8%）。

TACKLE 試験（EVUSIELD [tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg]）

TACKLE 試験では、症状発症から 7 日以内の軽症から中等症の COVID-19 を有する 18 歳以上の成人を組入れ対象とした。被験者の約 90%が COVID-19 重症化のリスク因子を保持していた。これらの被験者に EVUSHELD 又はプラセボを単回投与した（それぞれ N=452 及び N=451）。

EVUSHELD 群の被験者 132 例（29%）及びプラセボ群の被験者 163 例（36%）において有害事象が報告された。重篤な有害事象が報告されたのは EVUSHELD 群 33 例（7%未満）及びプラセボ群 54 例（12%未満）であった。報告された有害事象（N=520）のほとんどは軽度（56%）又は中等度（27%）の事象であった。アナフィラキシーや重度の過敏症反応の報告はなかった。

EVUSIELD 群でプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象は、不眠症（1% vs 1%）及び浮動性めまい（1% vs 0）であった。これら以外に、1%以上の被験者で認められ、EVUSIELD 群でプラセボ群よりも発現割合が 1%以上高かった治療中の有害事象はなかった。。

心臓の重篤な有害事象

TACKLE 試験（N=903）では、4 例で心臓の重篤な有害事象が報告された。内訳は、EVUSIELD 群の 2 例で急性心筋梗塞（うち 1 例は死亡に至った心不全も発症）、1 例で心突然死が報告され、プラセボ群の 1 例で不整脈が報告された。心臓の重篤な有害事象が発現した被験者全例に、ベースライン時点で心臓のリスク因子及び／又は心血管疾患の既往歴があった。

6.4 重篤な有害事象及び投薬過誤に関する報告義務

処方した医療従事者及び／又は医療従事者より指名された者は、EVUSHELD に関連する可能性があるすべての重篤な有害事象*及びすべての投薬過誤を、医療従事者がこれらの事象の発現を知ったときから 7 暦日以内に、FDA Form 3500 にて報告する義務を負う（本フォームへのアクセス方法に関

する情報については、下記を参照）。FDA Form 3500 による上記の報告には以下事項を含めることを FDA は要請している。

- 患者背景（人口統計学的及び他の基準値の特性）（例：患者識別番号、年齢又は生年月日、性別、体重、民族性、人種など）
- 「**事象、問題、又は医薬品使用／投薬過誤の内容**」とある見出しの下に「緊急使用許可（EUA）の下に COVID-19 に対して EVUSHELD を使用」との旨を記載
- 重篤な有害事象又は投薬過誤に関する情報（例：徴候・症状、検査／臨床検査データ、合併症、当該事象の発生との関連における本剤の投与開始時点、当該事象の持続期間、当該事象を軽減するために必要であった処置・治療、本剤の投与中止又は減量後にみられた事象の改善／消失所見、投与再開後の事象の再発所見、臨床転帰など）
- 患者に既存する医学的状態及び併用薬剤の使用
- 本剤に関する情報（例：用量、投与経路、NDC 番号など）

Form 3500 による有害事象及び投薬過誤の報告書は、以下の方法のいずれかを用いて FDA MedWatch に提出すること。

- オンライン上で次のページに掲載されている報告書に必要な事項を入力して提出する：
www.fda.gov/medwatch/report.htm
- 郵便料金支払い済みの FDA Form 3500 (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) に必要事項を記入して提出する。フォームの返送は以下の方法で行う。
 - MedWatch (5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787) に郵送する。
 - 1-800-FDA-0178 にファックス送信する。
- 1-800-FDA-1088 に電話して報告書を請求する。

さらに、すべての FDA MedWatch フォームの写しを AstraZeneca (1-866-742-7984) にファックス送信したうえで、下記連絡先に有害事象を報告されたい。

- AstraZeneca のウェブサイト (<https://contactazmedical.astrazeneca.com>) を訪問する。
- AstraZeneca (1-800-236-9933) に電話する。

処方した医療従事者及び／又は医療従事者より指名された者は、EVUSHELD 投与後の有害事象及び投薬過誤に関する情報を FDA より求められた場合には、その要請に対処する義務を負う。

* 重篤な有害事象の定義は以下のとおりである。

- 死亡
- 生命を脅かす有害事象
- 永続的若しくは顕著な障害・機能不全に陥るもの、又は通常的生活機能が実質的に遂行できなくなるもの
- 先天異常／先天性欠損
- 死亡、生命を脅かす事象、入院、障害、先天異常を防ぐための内科的又は外科的介入を要する可能性のあるその他の重要な医学的事象
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの

6.5 その他の報告義務

医療施設及び医療従事者は、米国保健福祉省（HHS）が指示する医薬品に関する情報及び使用データを報告する

7 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。

Tixagevimab 及び cilgavimab は腎臓から尿中に排泄されず、チトクロム P450 (CYP) による代謝も受けない。したがって、腎臓から尿中に排泄される併用薬剤、又は CYP 酵素の基質、誘導剤若しくは阻害剤として作用する併用薬剤との相互作用を生じる可能性は低いと考えられる（「[臨床薬理](#)」[12.3 項] 参照）。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

主な先天異常、流産、又は母体若しくは胎児への有害な転帰について薬剤関連リスクを評価できるデータは十分でない。したがって、妊娠期間中は、潜在的ベネフィットが母体及び胎児に対する潜在的リスクを上回る場合にのみ本剤を投与すること。

Tixagevimab 及び cilgavimab の非臨床生殖発生毒性試験は実施していない。Tixagevimab 及び cilgavimab のヒト胎児組織への標的外結合を評価する組織交差反応性試験では、臨床的に懸念されるこれらの組織への結合は認められなかった。ヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) 抗体は胎盤関門を通過することが明らかにされており、したがって、tixagevimab 及び cilgavimab は母体から、発育中の胎児に移行する可能性がある。予測される tixagevimab 及び cilgavimab の移行により、発育中の胎児に治療上のベネフィット又はリスクが生じるかどうかは不明である。

本剤の適用対象集団において主な先天異常及び流産が発生する背景リスクの推定値は不明である。いずれの妊娠においても、先天異常、流産、その他の有害な転帰に至る背景リスクが存在する。米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における主な先天異常及び流産の背景リスク推定値はそれぞれ 2～4% 及び 15～20% である。

8.2 授乳

リスクの要約

Tixagevimab 又は cilgavimab のヒト乳汁若しくは動物乳汁への移行、母乳栄養の乳児に及ぼす影響、及び乳汁産生に及ぼす影響に関するデータは得られていない。母体の IgG はヒト乳汁中に存在することが明らかにされている。母乳栄養の発達上及び健康上のベネフィットは、母親の本剤に対する臨床上的の必要性及び本剤による母乳栄養児への潜在的な悪影響を併せて考慮すべきである。

8.4 小児への投与

本剤は、12 歳未満又は体重 40 kg 未満の小児への使用は許可されていない。小児における本剤の安全性及び有効性は確立していない。PROVENT 試験、STORM CHASER 試験及び TACKLE 試験の被験者には体重 40 kg 以上という小児と同様の体重基準の成人が含まれていたことから、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の者に既定の用法・用量で投与したときの血清中の tixagevimab 及び cilgavimab の

曝露量は成人の場合と同程度になると予測される（「副作用」 [6.1 項] 及び「臨床試験成績」 [14 章] 参照）。

8.5 高齢者への投与

併合薬物動態（PK）解析（第 I 相及び第 III 相試験）の対象患者 2,555 例のうち、21%（533 例）が 65 歳以上で、3%（81 例）が 75 歳以上であった。高齢の患者（65 歳以上）における tixagevimab 及び cilgavimab の PK に、これより若年の患者と比較して臨床的に意味のある差はみられない。

8.6 腎機能障害

Tixagevimab 及び cilgavimab は未変化体のまま尿中に排泄されることはない。したがって、腎機能障害は tixagevimab 及び cilgavimab の曝露量に影響を及ぼさないと予測される。同様に、透析も tixagevimab 及び cilgavimab の曝露量に影響を及ぼさないと予測される。

8.7 肝機能障害

Tixagevimab 及び cilgavimab の PK に及ぼす肝機能障害の影響は明らかでない。

8.8 その他の特別な集団

母集団 PK 解析に基づくと、tixagevimab 及び cilgavimab の PK プロファイルは性別、年齢、人種、及び民族性による影響を受けなかった。母集団 PK モデルをベースとするシミュレーションの結果、体重範囲 36 kg～177 kg の健康成人において体重は tixagevimab 及び cilgavimab の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

10 過量投与

本剤の過量投与の治療は、患者の臨床状態のモニタリングなどの一般的な支持療法により行うこと。本剤の過量投与に対する特異的治療薬（解毒薬）はない。

11 組成・性状

SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を標的としてその結合を阻害する tixagevimab はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用い、組換え DNA 技術により作製されたヒト免疫グロブリン G1（IgG1κ）モノクローナル抗体である。分子量は約 149 kDa である。

Tixagevimab 注射剤は防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明、無色から淡黄色の無菌の溶液であり、筋肉内投与用に単回使用バイアルに充填して提供される。バイアルの栓は天然ゴムラテックス製ではない。

注射液各 1.5 mL 中に、tixagevimab 150 mg、L-ヒスチジン（2.4 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（3.0 mg）、ポリソルベート 80（0.6 mg）、ショ糖（123.2 mg）、及び注射用水（USP）が含まれている。pH は 6.0 である。

SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を標的としてその結合を阻害する cilgavimab はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用い、組換え DNA 技術により作製されたヒト IgG1 κ モノクローナル抗体である。分子量は約 152 kDa である。

Cilgavimab 注射剤は防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明、無色から淡黄色の無菌の溶液であり、筋肉内投与用に単回使用バイアルに充填して提供される。バイアルの栓は天然ゴムラテックス製ではない。

注射液各 1.5 mL 中に、cilgavimab 150 mg、L-ヒスチジン（2.4 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（3.0 mg）、ポリソルベート 80（0.6 mg）、ショ糖（123.2 mg）、及び注射用水（USP）が含まれている。pH は 6.0 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Tixagevimab 及び cilgavimab は 2 種類の遺伝子組換えヒト IgG1 κ モノクローナル抗体であり、抗体の半減期を延長させるためのアミノ酸置換（YTE）並びに抗体のエフェクター機能を低下させ、抗体依存性感染増強の潜在的リスクを抑制するためのアミノ酸置換（TM）が施されている。

Tixagevimab 及び cilgavimab は SARS-CoV-2 ウイルススパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）の非重複領域に同時に結合することができる。Tixagevimab 単剤、cilgavimab 単剤、及び両剤併用で処理した場合、スパイクタンパク質への結合がみられ、平衡解離定数（ K_D ）はそれぞれ 2.76 pM、13.0 pM 及び 13.7 pM であった。さらに、ウイルスが結合するのに必要な SARS-CoV-2 受容体であるヒト ACE2 との相互作用も抑えられた。また、Tixagevimab 単剤、cilgavimab 単剤、及び両剤併用処理により、ヒト ACE2 への RBD 結合も阻害され、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.32 nM（48 ng/mL）、0.53 nM（80 ng/mL）及び 0.43 nM（65 ng/mL）であった。

12.3 薬物動態

EVUSHELD（tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg）を単回筋肉内投与後の tixagevimab 及び cilgavimab の PK パラメータ及び PK 特性を表 5 に示す。

表 5 EVUSHELD 単回筋肉内投与後の tixagevimab 及び cilgavimab の PK パラメータ及び PK 特性（tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg）

PK パラメータ	Tixagevimab	Cilgavimab
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)*	21.9 (61.7)	20.3 (63.6)
T_{max} (day) [†]	14.9 (1.1 – 86)	15.0 (1.1 – 85)
C_2 ($\mu\text{g/mL}$) [†]	9.5 (77)	9.1 (80)
C_{84} ($\mu\text{g/mL}$) [§]	15 (48)	14 (51)
AUC_{0-84} (day $\cdot\mu\text{g/mL}$)*	1408 (54)	1307 (58)
吸収		
バイオアベイラビリティ ^{#¶}	68.5	65.8
分布		
見かけの分布容積 (L) [#]	7.7 (1.97)	8.7 (2.73)
消失過程		
半減期 (日) ^{#¶}	87.9 (13.9)	82.9 (12.3)

見かけのクリアランス (L/日) #	0.062 (0.019)	0.074 (0.028)
代謝	異化経路、内因性 IgG 抗体と同様	
排泄	腎排泄はされそうにない	

* 幾何平均値 (幾何%CV)

† 中央値 (範囲)

‡ 投与 2 日後に認められた幾何平均値 (幾何%CV)

§ 投与 84 日後に認められた幾何平均値 (幾何%CV)

算術平均値 (SD)

¶ EVUSIELD 単回投与 (tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg)

臨床的有効性を評価した PROVENT 試験の主要解析はオミクロン株が出現する前に実施された。当時流行していた主要変異株はアルファ株、ベータ株、ガンマ株、デルタ株であった。オミクロン株の下位系統 (BA.1 系統及び BA.1.1 系統 [BA.1+R346K]) に対する EVUSIELD の細胞における EC₅₀ 値を用いて PK/PD モデル解析を実施したところ、これらの下位系統に対する *in vivo* 活性は、EVUSIELD (tixagevimab 300 mg 及び cilgavimab 300 mg) の単回投与で得られる薬物濃度において 3 カ月間にわたり保持される可能性が示唆されている ([\[用法・用量\]](#) [\[2.1 項\]](#) 参照)。

特別な集団

Tixagevimab 及び cilgavimab の PK プロファイルは性別、年齢、人種、及び民族性による影響を受けなかった。体重範囲 36 kg～177 kg の健康成人において体重は tixagevimab 及び cilgavimab の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

小児集団

小児における tixagevimab 及び cilgavimab の PK は評価していない。

12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の者に既定の用法・用量で投与したときの血清中の tixagevimab 及び cilgavimab の曝露量は成人の場合と同程度になると予測される ([「小児への投与」](#) [\[8.4 項\]](#) 参照)。

腎機能障害

Tixagevimab 及び cilgavimab は未変化体のまま尿中に排泄されることはない。

分子量が 69 kDa を超えるモノクローナル抗体は腎排泄を受けないことが明らかにされており、したがって、腎機能障害は tixagevimab 及び cilgavimab の曝露量に影響を及ぼさないと予測される。同様に、透析も tixagevimab 及び cilgavimab の曝露量に影響を及ぼさないと予測される。

軽度又は中等度の腎機能障害患者における tixagevimab 及び cilgavimab のクリアランスには、正常な腎機能を有する患者と比較して差は認められない。なお、重度の腎機能障害を有する十分な数の被験者が含まれていなかったため、重度の腎機能障害については結論を導けなかった ([「特別な集団への投与」](#) [\[8.6 項\]](#) 参照)。

肝機能障害

Tixagevimab 及び cilgavimab の薬物動態 (PK) に及ぼす肝機能障害の影響を検討する特別な試験は実施していない。そのため、tixagevimab 及び cilgavimab の PK に及ぼす肝機能障害は明らかでない ([「特別な集団への投与」](#) [\[8.7 項\]](#) 参照)。

薬物相互作用試験

薬物相互作用試験は実施していない。主要な消失経路から考えて、tixagevimab 及び cilgavimab は腎臓から尿中に排泄される併用薬剤、又は CYP 酵素の基質、誘導剤若しくは阻害剤として作用する併用薬剤との相互作用を生じる可能性は低いと考えられる（「薬物相互作用」 [7 章] 参照）。

12.4 微生物学

抗ウイルス活性

Vero E6 細胞における中和アッセイにおいて、tixagevimab 単剤、cilgavimab 単剤、及び両剤併用処理により、SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 分離株) が中和され、EC₅₀ 値はそれぞれ 60.7 pM (9 ng/mL)、211.5 pM (32 ng/mL)、及び 65.9 pM (10 ng/mL) であった。

細胞培養試験で、tixagevimab 単剤、cilgavimab 単剤、及び両剤併用処理により、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性、抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性又は抗体依存性 NK 細胞活性 (ADNKA) は低減又は完全に抑制された。Tixagevimab 単剤、cilgavimab 単剤及び両剤併用でモルモット補体タンパク質を処理しても、抗体依存性補体沈着 (ADCD) 活性は誘発されなかった。

抗体依存性感染増強 (ADE)

Tixagevimab 及び cilgavimab が抗体依存性のウイルスの侵入を媒介する可能性について、FcγRII 発現 Raji 細胞と SARS-CoV-2 ウイルスのスパイクタンパク質で偽型化された組換えウイルス様粒子 (VLP) を共培養し、これに 824 pM (125 ng/mL) ~ 6.6 nM (1 µg/mL) の濃度範囲の抗体を添加して検討した。その結果、tixagevimab 単剤、cilgavimab 単剤、及び両剤併用で処理しても、試験条件下で VLP のこれらの細胞への侵入は認められなかった。

ADE の可能性については、非ヒト霊長類 SARS-CoV-2 モデルで EVUSHELD を用いた評価も実施した。ウイルス接種前に血管内投与すると、測定した評価項目（肺又は鼻粘膜の総ウイルス RNA、TCID₅₀ 測定値に基づく肺の感染性ウイルスレベル、又は組織学的測定値に基づく肺の損傷及び病理）の全てで用量依存的な改善が認められた。0.04 mg/kg までの非中和用量も含め、検討した全用量でウイルス複製増強又は疾患増強の証拠は認められなかった。

抗ウイルス薬に対する耐性

Tixagevimab と cilgavimab に耐性を示すウイルス変異株の出現によって治療が失敗する潜在的リスクがある。処方する医療従事者は、予防的治療の選択肢を検討する際には、データが入手可能であれば、当該地域における SARS-CoV-2 ウイルス変異株による感染の有病率を考慮すること。

Tixagevimab 若しくは cilgavimab 各存在下、又は tixagevimab と cilgavimab 同時存在下で、SARS-CoV-2 ウイルスの細胞培養又は SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を発現する複製可能組換え水疱性口内炎ウイルス (VSV) の細胞培養にて一連の継代培養を行ったところ、エスケープ変異株が同定された。Cilgavimab に対する感受性の低下がみられた変異株は、スパイクタンパク質のアミノ酸置換 R346I (感受性低下 200 倍超)、K444E (200 倍超) 及び K444R (200 倍超) を発現した。一方、tixagevimab 単剤又は tixagevimab と cilgavimab 併用に対するエスケープ変異は選択されなかった。

循環血液中の SARS-CoV-2 ウイルスより同定された SARS-CoV-2 スパイクで偽型化され、各スパイクタンパク質のアミノ酸置換を有する組換え VLP を用いた中和アッセイにおいて、cilgavimab 単剤に対する感受性低下がみられた変異株には、R346I（200 倍超）、K444E（200 倍超）、K444Q（200 倍超）、K444R（200 倍超）、V445A（21～51 倍）、G446V（4.2 倍）、N450K（9.1 倍）又は L452R（5.8 倍）のアミノ酸置換を有する変異株などがあつた。Tixagevimab 単剤に対する感受性低下がみられた変異株には、Q414R（4.6 倍）、L455F（2.5～4.7 倍）、G476S（3.3 倍）、E484D（7.1 倍）、E484K（6.2～12 倍）、E484Q（3.0 倍）、F486S（600 倍超）、F486V（121～149 倍）、Q493K（2.4～3.2 倍）、Q493R（7.9 倍）、E990A（6.1 倍）又は T1009I（8.2 倍）のアミノ酸置換を有する変異株が含まれた。一方、tixagevimab と cilgavimab の併用に対する感受性については、低レベルの感受性低下が E484K（2.4～5.4 倍）、Q493（3.4 倍）、E990A（5.7 倍）又は T1009I（4.5 倍）のアミノ酸置換を有する変異株で認められた。

変異株の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質で偽型化された VLP では、cilgavimab に対する感受性低下が R346K:E484K:N501Y のアミノ酸置換を有する変異株（ミュー株 21 倍）で認められ、tixagevimab に対する感受性低下が E484K のアミノ酸置換を有する変異株（アルファ株 18.5 倍、ベータ株 3.5～15 倍、デルタ株 7.3 倍）で認められた。本物（Authentic）の SARS-CoV-2 変異株を用いた中和アッセイでも、データが得られた際には、同様の結果が示された。

オミクロン株 BA.1 系統又は BA.1.1 系統（BA.1+R346K）の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質で偽型化された VLP では、tixagevimab に対する感受性の低下（>600～>1,000 倍又は 460 倍）及び cilgavimab に対する感受性の低下（>700 倍～>1,000 倍又は 500 倍）が認められた。オミクロン株 BA.2 系統の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質で偽型化された VLP では、tixagevimab に対する感受性の低下（>1,000 倍）が認められたが、cilgavimab に対する感受性の低下は認められなかった（>1.9 倍）。オミクロン株のスパイク糖タンパク質における個々の置換が中和感受性に及ぼす影響については、現在調査中である。

Tixagevimab と cilgavimab 併用時の中和活性を、懸念される変異株のアルファ株（B.1.1.7 系統 0.5～5.2 倍）、ベータ株（B.1.351 系統 1.0～3.8 倍）、ガンマ株（P.1 系統 0.4～2.0 倍）及びデルタ株（B.1.617.2 系統 0.6～1.2 倍）及びデルタ [+K41N] 株（AY.1/AY.2 系統 1.0 倍）、並びに注目すべき変異株のイータ株（B.1.525 系統 3.1 倍）、イオタ株（B.1.526 系統 0.3～3.4 倍）、カッパ株（B.1.617.1 系統 0.5～3.4 倍）、ラムダ株（C.37 系統 0.7 倍）及びミュー株（B.1.621 系統 7.5 倍）で同定されたスパイクタンパク質のすべてのアミノ酸置換を有する偽型 VLP 及び／又は本物の SARS-CoV-2 変異株で検討した。Tixagevimab と cilgavimab 併用時の中和活性については、更なる監視のためのアラートの対象であるイプシロン株（B.1.427/B.1.429 系統 0.8～3.5 倍）、R.1 系統（3.5 倍）、B.1.1.519 系統（1.4 倍）、C.36.3 系統（2.3 倍）、B.1.214.2 系統（0.8 倍）及び B.1.619.1 系統（3.3 倍）の変異株並びにさらなる監視により de-escalation された B.1.616 系統（0.5 倍）、A.23.1 系統（0.4 倍）、A.27 系統（0.8 倍）及び AV.1 系統（5.9 倍）の変異株でも検討した（表 6）。

流行しているオミクロン株の下位系統に対する tixagevimab 及び cilgavimab 併用の中和活性に関する予備的データが得られている。オミクロン株 BA.1 系統又は BA.1.1 系統（BA.1+R346K）の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質で偽型化された VLP では、両剤併用に対する中和活性の低下（それぞれ 132～183 倍又は 424 倍）が認められた。オミクロン株 BA.2 系統では、中和活性に変化は認められなかった（3.2 倍）。本物のオミクロン株 BA.1 系統及び BA.1.1 系統ウイルスでは、両剤併用

に対する感受性低下（それぞれ 12～30 倍及び 176 倍）が認められたが、オミクロン株 BA.2 系統では、感受性低下は非常に小さかった（5.4 倍）。

偽型 VLP 又は本物の SARS-CoV-2 ウイルスを用いたアッセイで認められた中和活性の低下が臨床転帰とどのように相関しうるかについて理解を深めるため、データ収集を継続中である。

表 6 SARS-CoV-2 変異株における、EVUSHELD による偽型ウイルス様粒子及び本物（Authentic）の SARS-CoV-2 ウイルス中和データ

スパイクタンパク質のアミノ酸置換を有する変異株の系統	最初に確認された国	WHO による変異株の命名	試験した主な置換体	感受性低下倍数*（偽型 VLP†）	感受性低下倍数*（本物のウイルス‡）
B.1.1.7	英国	アルファ型	N501Y	0.5～5.2 倍	変化なし§
B.1.351	南アフリカ	ベータ型	K417N+E484K+N501Y	変化なし§	変化なし§
P.1	ブラジル	ガンマ型	K417T+E484K+N501Y	変化なし§	変化なし§
B.1.617.2	インド	デルタ型	L452R+T478K	変化なし§	変化なし§
AY.1/AY.2	インド	デルタ型 [+K417N]	K417N+L452R+T478K	変化なし§	変化なし§
BA.1	ボツワナ	オミクロン型 (BA.1)	G339D+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q489R+N501Y+Y505H	132～183 倍#	12～30 倍
BA.1.1	複数の国に由来	オミクロン型 (BA.1.1) [+R346K]	G339D+R346K+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q489R+N501Y+Y505H	424 倍	176 倍

スパイクタンパク質のアミノ酸置換を有する変異株の系統	最初に確認された国	WHOによる変異株の命名	試験した主な置換体	感受性低下倍数* (偽型 VLP [†])	感受性低下倍数* (本物のウイルス [‡])
BA.2	複数の国に由来	オミクロン型 (BA.2)	G339D+S371F +S373P+ S375F+T376A+ D405N+ R408S+K417N +N440K+ S477N+T478K +E484A+ Q493R+Q498R +N501Y+ Y505H+H655Y +N679K +P681H+N764 K	変化なし [§]	5.4 倍
B.1.525	複数の国に由来	イータ型	E484K	変化なし [§]	ND
B.1.526	米国	イオタ型	E484K	変化なし [§]	変化なし [§]
B.1.617.1	インド	カッパ型	L452R+E484Q	変化なし [§]	変化なし [§]
C.37	ペルー	ラムダ型	L452Q+F490S	変化なし [§]	ND
B.1.621	コロンビア	ミュー型	R346K+E484K +N501Y	7.5 倍	ND
B.1.427 / B.1.429	米国	イプシロン型	L452R	変化なし [§]	変化なし [§]
R.1	複数の国に由来	-	E484K	変化なし [§]	ND
B.1.1.519	複数の国に由来	-	T478K	変化なし [§]	ND
C.36.3	複数の国に由来		R346S:L452R	変化なし [§]	ND
B.1.214.2	複数の国に由来		Q414K:N450K	変化なし [§]	ND
B.1.619.1	複数の国に由来		N440K:E484K	変化なし [§]	ND
P.2	ブラジル	ゼータ	E484K	変化なし [§]	ND
B.1.616	フランス	-	V483A	変化なし [§]	ND
A.23.1	英国	-	V367F	変化なし [§]	ND
A.27	複数の国に由来	-	L452R+N501Y	変化なし [§]	ND
AV.1	複数の国に由来	-	N439K+E484K	5.9 倍	ND

*研究用グレードの偽型 VLP 中和アッセイにより認められた各系統の複数変異株における効力低下の範囲。感染を 50%抑制するのに必要な mAb の 50%有効濃度 (EC₅₀) について野生型参照株と比較した平均倍率変化 (fold change)

† SARS-CoV-2 スパイク変異タンパク質全体及び個々の特徴的なスパイクタンパク質のアミノ酸置換（L452Q を除く）を発現する偽型ウイルス様粒子を検査した。これらには、アルファ株（+L455F、E484K、F490S、Q493R 及び／又は S494P）並びにデルタ株（+K417N）（これらの系統内でもはや検出されない、あるいは検出されても極めて低レベルである追加指定の RBD アミノ酸置換を有するもの）が含まれる。

‡ SARS-CoV-2 スパイク変異タンパク質全体を発現する本物の SARS-CoV-2 ウイルスを検査した。これには、アルファ株（+E484K 又は S494P）（これらの系統内でもはや検出されない、あるいは検出されても極めて低レベルである追加指定の RBD アミノ酸置換を有するもの）が含まれる。

§ 変化なし：感受性の低下が 5 倍未満

EC₅₀ 値 = 1.13 ~ 1.83 nM (171 ~ 277 ng/mL)

ND：未測定、RBD：受容体結合ドメイン

偽型 VLP 又は本物の SARS-CoV-2 ウイルスの中和に対する感受性データが臨床転帰とどのように関連するかは明らかでない。

PROVENT 試験では、SARS-CoV-2 感染が生じた 33 例中 21 例（tixagevimab と cilgavimab 併用群 6 例及びプラセボ群 15 例）について受診時のヌクレオチド配列決定データ（illness visit sequencing data）を入手することができた。14 例が懸念される変異株又は注目すべき変異株に感染しており、その内訳はアルファ株（B.1.1.7 系統）8 例（プラセボ群の 8 例）、ベータ株（B.1.351 系統）1 例（tixagevimab と cilgavimab 併用群の 1 例）、デルタ株（B.1.617.2 系統）3 例（プラセボ群の 3 例）、及びイプシロン株（B.1.429 系統）2 例（tixagevimab と cilgavimab 併用群の 2 例）であった。別の 7 例は B.1.375 系統に感染する（tixagevimab と cilgavimab 併用群の 1 例）か、あるいは D614G 及び P681H 又は Q677P からなる一群のスパイクタンパク質アミノ酸置換を有する A_1 系統に感染していた（tixagevimab と cilgavimab 併用群の 3 例、プラセボ群の 3 例）。その他、tixagevimab と cilgavimab 併用群では、低頻度（3% ~ 24%）で検出されたスパイクタンパク質 RBD のアミノ酸置換として V503F も認められた。

STORM CHASER 試験では、SARS-CoV-2 感染が生じた 19 例中 19 例（tixagevimab と cilgavimab 併用群 12 例中 12 例及びプラセボ群 7 例中 7 例）について受診時のヌクレオチド配列決定データ（illness visit sequencing data）を入手することができた。対立遺伝子頻度 25% 以上において、これら 19 例中 12 例が懸念される変異株又は注目すべき変異株に感染しており、その内訳はアルファ株（B.1.1.7 系統）9 例（tixagevimab と cilgavimab 併用群の 5 例、プラセボ群の 4 例）と、イプシロン株（B.1.427 / B.1.429 系統）3 例（tixagevimab と cilgavimab 併用群の 2 例、プラセボ群の 1 例）であった。別の 7 例は B.1.1.519 系統に感染する（tixagevimab と cilgavimab 併用群の 1 例）か、あるいは D614G 及び D138H、Q675H、Q677H 又は V1176F からなる一群のスパイクタンパク質アミノ酸置換を有する A_1 系統に感染していた（tixagevimab と cilgavimab 併用群の 4 例、プラセボ群の 2 例）。その他、tixagevimab と cilgavimab 併用群では、対立遺伝子頻度 3% 以上で検出されたスパイクタンパク質 RBD の置換として S325P、Del342、C361W、Del428、F429V、及び F515C も認められた。

国際的サーベイランスにより同定された変異株並びに tixagevimab 及び cilgavimab の投与を受けた者における変異株の中和化に対する感受性については、現在評価中である。

Tixagevimab と cilgavimab に対する耐性変異株は SARS-CoV-2 の RBD を標的とする他のモノクローナル抗体に対しても交差耐性を獲得する可能性がある。しかし、SARS-CoV-2 の RBD を標的とする他のモノクローナル抗体のエスケープ変異株を中和する際に同定された SARS-CoV-2 スパイクタンパク質のアミノ酸置換（K417E/N、D420N、K417E/N、D420N、K444Q、V445A、Y453F、

L455F、N460K/S/T、E484D/K/Q、F486V、F490S、Q493K/R 及び S494P) のそれぞれを有する偽型 VLP に対して、tixagevimab と cilgavimab 併用による中和活性は維持された。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

Tixagevimab 及び cilgavimab のがん原性試験、遺伝毒性試験、及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

13.2 動物における毒性及び薬理作用

カニクイザルを用いた毒性試験で、tixagevimab 及び cilgavimab を筋肉内投与しても有害作用は認められなかった。

成人及び胎児のヒト組織を用いた tixagevimab 及び cilgavimab の組織交差反応性試験において、臨床的に懸念される組織への結合は認められなかった。

アカゲザル及びカニクイザルの SARS-CoV-2 感染モデルを用いて tixagevimab 及び cilgavimab を評価した。感染 3 日前に tixagevimab と cilgavimab を予防的に投与した（アカゲザル N=4、カニクイザル N=3）ところ、上気道及び下気道の SARS-CoV-2 感染が用量依存的に防御された。4 mg/kg の tixagevimab と cilgavimab の予防的投与により、すべてのサルを通じ、感染誘発後 2 日目に採取した鼻咽頭スワブ中のウイルスサブゲノムメッセンジャー RNA (sgmRNA) にプラセボ群と比較して 7 log₁₀ の減少がみられ、気管支肺洗浄液試料においても 5~6 log₁₀ の sgmRNA の減少又は感染性ウイルス力価の低下が認められた。

Tixagevimab 及び cilgavimab を予防目的でカニクイザル 3 匹に投与したところ、プラセボ群と比較して、SARS-CoV-2 ウイルス感染に伴う肺の損傷が軽減された。これらの所見が臨床にもあてはまるかどうかは不明である。

14 臨床試験成績

本 EUA を裏付けるデータは、第 III 相試験の PROVENT (NCT04625725) 試験及び STORM CHASER (NCT04625972) 試験の解析結果に基づいている。これら 2 試験ではともに、症候性 SARS-CoV-2 ウイルス感染症 (COVID-19) の予防目的で EVUSHELD (tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg) を投与したときの安全性及び有効性を評価している。

PROVENT 試験の有効性データ

PROVENT 試験は、18 以上の成人におけるウイルス曝露前の COVID-19 の予防を適応として EVUSHELD を検討している進行中の第 III 相無作為化 (2:1) 二重盲検プラセボ対照臨床試験である。被験者は全員、年齢 60 歳以上である、事前に規定した合併症（肥満、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、免疫低下状態、又は既承認のいずれかのワクチンを接種後に重度若しくは重篤な有害事象の発現歴あり）を有する、又は生活状況若しくは職業のため SARS-CoV-2 ウイルスに感染するリスクが高いのうちいずれかに該当していた。既に COVID-19 ワクチンの接種を受けた者は対象から除外した。被験者に対しては、EVUSHELD 又はプラセボの単回投与を

行った。なお、臨床検査により確定診断された SARS-CoV-2 感染症の既往歴を有する成人又はスクリーニング時の SARS-CoV-2 抗体検査陽性であった成人は本試験の組入れ対象から除外した。COVID-19 ワクチンが国内で接種可能になったならば、要望により被験者の盲検を解除し、情報に基づいてワクチン接種時期について決定したうえで COVID-19 ワクチンの接種を受けてよいこととした。

ベースラインの人口統計学的特性（被験者背景）は EVUSHELD 群とプラセボ群間で均衡がとれていた。年齢の中央値は 57 歳（被験者の 43% が 60 歳以上）、女性被験者の割合は 46% で、白人が 73% を占め、アジア人 3%、黒人／アフリカ系アメリカ人 17%、及びヒスパニック系／ラテン系 15% であった。被験者 5,197 例のうち、78% はベースライン時に併存疾患を有するか、又は COVID-19 の重症化リスクが高いベースライン特性を有していた。具体的には、肥満（42%）、糖尿病（14%）、心血管疾患（8%）、癌（既往歴を含む）（7%）、慢性閉塞性肺疾患（5%）、慢性腎臓病（5%）、慢性肝疾患（5%）、免疫抑制薬の使用（3%）及び免疫系が抑制される疾患（1%未満）であった。

主要評価項目として、SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性の症候性の COVID-19 が治験薬投与以降、183 日目までの期間に初発した場合に COVID-19 発症例とした。主要解析はベースライン時の SARS-CoV-2 ウイルスの RT-PCR 検査が陰性であった被験者 5,172 例を対象とした。その内訳は EVUSHELD 群 3,441 例、プラセボ群 1,731 例であった。盲検解除又はワクチン接種よりも前に発現したイベントのみを解析対象とした。EVUSHELD の投与により、SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性の症候性感染症（COVID-19）を発症するリスクがプラセボ群と比較して統計学的に有意に 77% 低下した（ $p < 0.001$ ）（表 7）。なお、解析時点における治験薬投与後の追跡期間中央値は 83 日（範囲 3～166 日）であった。

EVUSHELD 群におけるプラセボ群と比較した統計学的に有意な低下は、SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性の症候性 COVID-19 又は全死因死亡の発現率にも認められ（EVUSHELD 群 3,441 例中 12 例、プラセボ群 1,731 例中 19 例）、相対リスク減少率は 69%（95%CI：36～85%）であった（ $p = 0.002$ ）。盲検解除又はワクチン接種の有無を問わない SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性の症候性 COVID-19 の発現率にも EVUSHELD 群で統計学的に有意な低下が認められ（EVUSHELD 群 3,441 例中 10 例、プラセボ群 1,731 例中 22 例）、相対リスク減少率は 77%（95%CI：52～89%）であった（ $p < 0.001$ ）。

表 7 成人における症候性 COVID-19 の発現率（PROVENT 試験）

	N*	イベント発現例数(%)	相対リスク減少率、% (95%CI)
EVUSHELD†	3,441	8 (0.2%)	77 % (46～90)
プラセボ	1,731	17 (1.0%)	

N：解析の対象とした被験者数、CI：信頼区間

* ワクチン接種又はワクチン接種を検討するための盲検解除のいずれか早い時点で打ち切りとした。

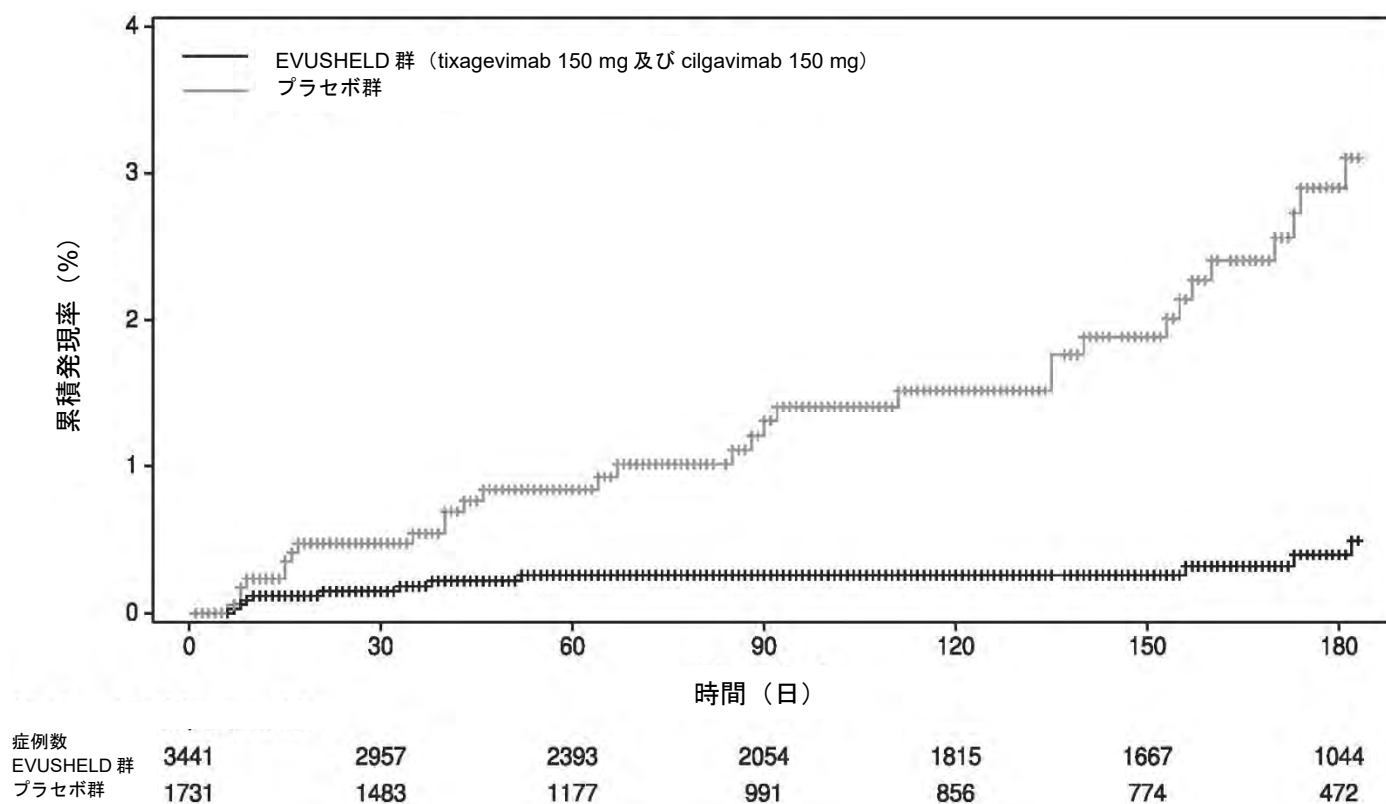
† EVUSHELD の用量（tixagevimab 150 mg 及び cilgavimab 150 mg）

EVUSHELD の投与を受けた被験者を通じ、重症／重篤（severe/critical）の COVID-19 事象（少なくとも肺炎〔発熱、咳嗽、頻呼吸又は呼吸困難、肺浸潤〕又は低酸素症〔室内気吸入下の SpO₂ < 90% 及び／又は重度の呼吸窮迫〕を主徴とし、かつ WHO Clinical Progression Scale スコアが 5 以上であ

る SARS-CoV-2 PC-PRC 検査陽性の症候性 COVID-19 と定義）は認められなかったのに対して、プラセボ群では 1 件（0.1%）認められた。

有効性及び安全性の最新事後解析を実施するため追加のデータカットオフを設けた。同時点での追跡調査期間中央値は EVUSHELD 群及びプラセボ群の両方で 6.5 カ月であった。SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性の症候性 COVID-19 は EVUSHELD 群で 3,441 例中 11 例（0.3%）、プラセボ群で 1,731 例中 31 例（1.8%）に発現し、相対リスク減少率は 83%（95%CI：66～91%）であった（図 1 参照）。この結果は、母集団 PK モデリングで予測された感染防御期間に合致する。EVUSHELD の投与を受けた被験者では重症／重篤（severe/critical）の COVID-19 事象は認められなかったが、プラセボ投与の被験者では 5 件認められた。

図 1 Kaplan-Meier 曲線：症候性 COVID-19 の累積発現率*（PROVENT 試験）



* 主要評価項目イベントが発現しなかった（かつ治験を中止しなかった）被験者は 183 日目で打ち切りとする。イベント発現前に盲検解除／ワクチン接種をした被験者も、盲検解除又はワクチン接種のいずれか早い実施時点で打ち切りとする。

STORM CHASER 試験の有効性データ

STORM CHASER 試験は、18 以上の成人におけるウイルス曝露後の COVID-19 の発症予防を適応とする EVUSHELD の進行中の第 III 相無作為化（2:1）二重盲検プラセボ対照臨床試験である。これまでに COVID-19 ワクチンを接種したことがない者を、検査により新型コロナウイルス感染症（症候性又は無症候性）と確定診断された患者への曝露の可能性があった後（8 日以内）に組み入れた。被験者に対しては、EVUSHELD の単回投与（2 回の筋肉内注射として投与）又はプラセボの単回投与を行った。なお、臨床検査により確定診断された SARS-CoV-2 感染症の既往歴を有する成人又は

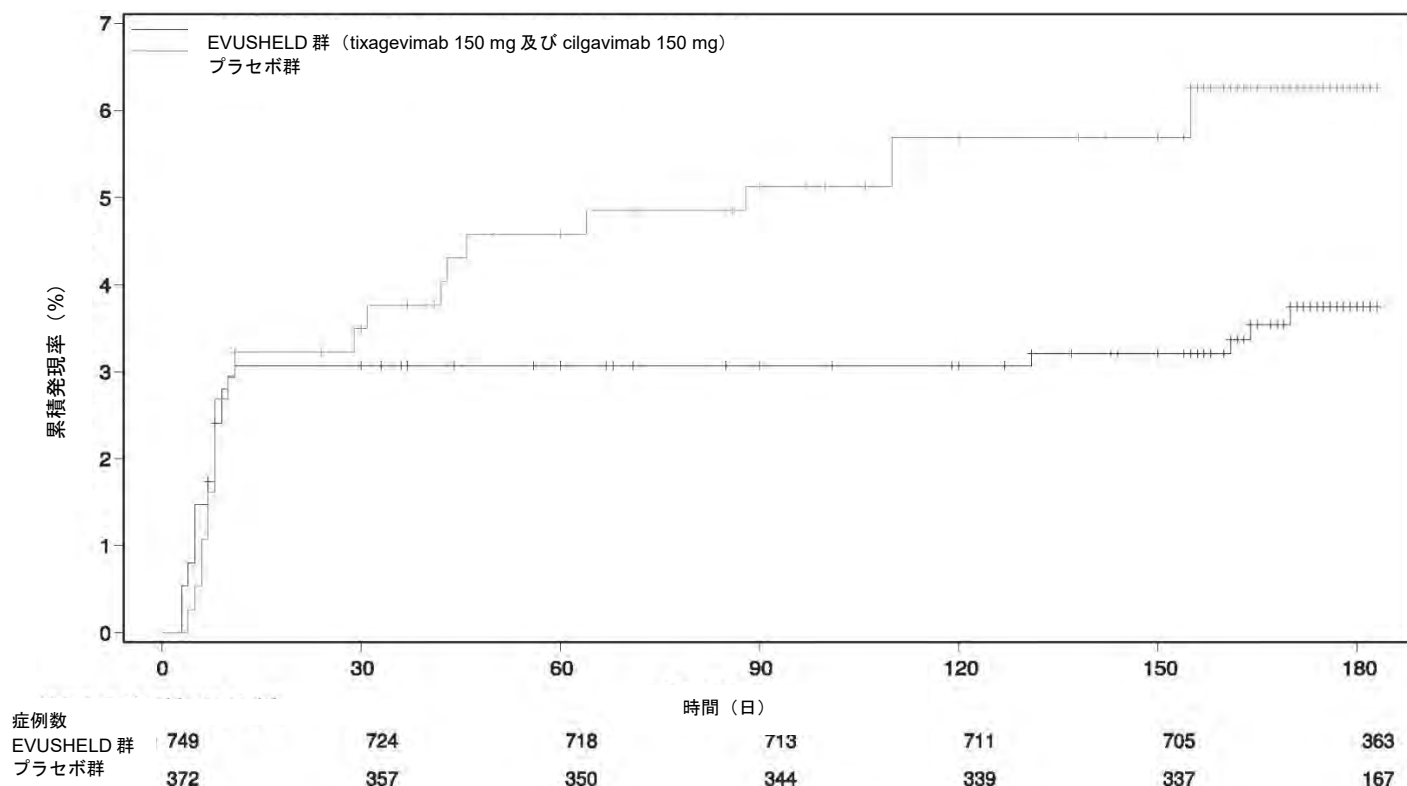
スクリーニング時の SARS-CoV-2 抗体検査陽性であった成人は本試験の組入れ対象から除外した。COVID-19 ワクチンが国内で接種可能になったならば、要望により被験者の盲検を解除し、情報に基づいてワクチン接種時期について決定したうえで COVID-19 ワクチンの接種を受けてよいこととした。

無作為割付けされて EVUSHELD 又はプラセボの投与を受けた被験者 1,121 例（EVUSHELD 群 749 例及びプラセボ群 372 例）のうち、48 例がベースラインの時点で SARS-CoV-2（鼻咽頭スワブの RT-PCR 検査）陽性であった。

有効性の主要解析である SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性の症候性の COVID-19 が治験薬投与以降、183 日目までの期間に初発した被験者の割合の比較によると、EVUSHELD にプラセボと比較して統計学的に有意な効果は認められなかった。症候性 COVID-19 の発症例は EVUSHELD 群 23 例（3.1%）及びプラセボ群 17 例（4.6%）であった（相対リスク減少率 33%、95%CI：-26～65%）。この解析時点での投与後追跡調査期間の中央値は 49 日（範囲：5～115 日）であった。

本試験では、無作為割付け後 30 日以内における症候性 COVID-19 の予防で EVUSHELD のベネフィットは示されず、曝露後予防での使用は制限されることになった（「緊急使用許可」[1 章] 参照）。しかし、29 日目以降は症候性 COVID-19 の症例割合がプラセボ群でより高くなっていた（追跡調査期間中央値が 6.5 カ月の時点での有効性の最新事後解析のデータである図 2 を参照）。EVUSHELD は、SARS-CoV-2 に感染した者に既に曝露された者での COVID-19 の曝露後予防には使用を許可されていない。

図 2 Kaplan-Meier 曲線：症候性 COVID-19 の累積発現率*（STORM CHASER 試験）



* 主要評価項目イベントが発現しなかった（かつ治験を中止しなかった）被験者は 183 日目で打ち切りとする。

16 包装形態、保管、及び取扱い上の注意

包装形態

EVUSHELD は 1 箱につき、以下の 2 本のバイアルが入っている（表 8）。

- Tixagevimab 注射液の単回使用バイアル 1 本。Tixagevimab 注射液は防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明、無色から淡黄色の無菌の溶液である。
- Cilgavimab 注射液の単回使用バイアル 1 本。Cilgavimab 注射液は防腐剤を含まない、透明からわずかに不透明、無色から淡黄色の無菌の溶液である。

表 8 EVUSHELD の 1 箱の内容

箱 (1 箱 2 バイアル入り)	内容物	
	Tixagevimab のバイアル 1 本 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) (ダークグレーのキャップ)	Cilgavimab のバイアル 1 本 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) (白色のキャップ)
NDC 0310-7442-02	NDC 0310-8895-01	NDC 0310-1061-01

保管及び取扱い上の注意

未開封のバイアルは納品時の箱に入れた状態で遮光し、2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保存する。
未使用の残液は廃棄する。

凍結させないこと。また、攪拌しないこと。

17 患者カウンセリング情報

担当医師は EVUSHELD の投与に先立ち、処方を行う医療関係者として、患者、保護者及び介護者に「患者、保護者又は介護者向けファクトシート」の内容に従って説明を行い、このファクトシートの写しを患者及び／又は介護者に提供しなければならない。

投与

予防効果を持続させるため、EVUSHELD の追加投与が必要となる可能性があるが、最適な追加投与の時期は現時点で不明であることを患者に知らせること（「[用法・用量](#)」 [2.1 項] 及び「[臨床薬理](#)」 [12.3 項] 参照）。

心血管系事象

EVUSHELD の投与を受けた被験者ではプラセボの投与を受けた被験者に比較して、心血管系の重篤な有害事象（心筋梗塞及び心不全）の報告率が高かったことを患者に知らせること。心血管系事象を示唆する徴候又は症状が発現したならば直ちに受診するよう指導しておくこと（「[警告及び使用上の注意](#)」 [5.4 項] 参照）。

追加情報については、下記ウェブサイトアクセスするか、又は下記の電話番号に電話されたい。

最新のファクトシートを閲覧する場合は、下記の QR コードをスキャンされたい。

ウェブサイト	電話番号
http://www.evusheld.com 	1-800-236-9933

18 製造販売元情報

販売元 : AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

製造元 : Samsung Biologics, 300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon 21987, Republic of Korea



©AstraZeneca 2022. All rights reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each carton contains two vials:

Each vial of tixagevimab contains 150 mg of tixagevimab in 1.5 mL (100 mg/mL).

Each vial of cilgavimab contains 150 mg of cilgavimab in 1.5 mL (100 mg/mL).

Tixagevimab and cilgavimab are produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

Clear to opalescent, colourless to slightly yellow, pH 6.0 solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

EVUSHELD is indicated for the pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg (see sections 4.2, 5.1 and 5.2).

4.2 Posology and method of administration

Administration should be under conditions where management of severe hypersensitivity reactions, such as anaphylaxis, is possible. Individuals should be observed after administration according to local medical practice.

Posology

The recommended dose in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg is 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab, administered as two separate sequential intramuscular injections.

There are no safety and efficacy data available on repeat dosing.

Elderly

No dose adjustment is required (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required (see section 5.2).

Paediatric population

No dose adjustment is required in adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg (see section 5.2). The safety and efficacy of EVUSHELD in children under 12 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For intramuscular injection.

Tixagevimab and cilgavimab must be given as separate sequential intramuscular injections at different injection sites in two different muscles, preferably in the gluteal muscles.

Each carton contains two vials:

- tixagevimab solution for injection (dark grey cap);
- cilgavimab solution for injection (white cap).

Table 1 Recommended dose

EVUSHELD dose (tixagevimab + cilgavimab)	Antibody dose	Number of vials needed	Volume to withdraw from vial
150 mg + 150 mg	tixagevimab 150 mg	1 vial (dark grey cap)	1.5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 vial (white cap)	1.5 mL

For handling instructions of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

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

Hypersensitivity including anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been observed with monoclonal antibodies. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue administration and initiate appropriate medicinal products and/or supportive therapy.

Cardiovascular and/or thrombo-embolic events

In the PROVENT study, participants in the EVUSHELD arm experienced more serious cardiovascular adverse events compared to those in the placebo arm (0.7% versus 0.3%), notably coronary events (e.g myocardial infarction). A smaller imbalance has been observed for thrombo-embolic events (0.8% versus 0.6%), notably pulmonary embolism. The majority of subjects had cardiovascular risk factors and/or history of cardiovascular disease that could explain the occurrence of such events. A causal relationship between EVUSHELD and these events has not been established.

The risks and benefits should be considered prior to initiating EVUSHELD in individuals at high risk for cardiovascular or thrombo-embolic events. Patients should be advised of signs or symptoms suggestive of cardiovascular event (notably chest pain, dyspnoea, malaise, feeling lightheaded or faint) and to seek immediate medical attention if such symptoms occur.

Clinically significant bleeding disorders

As with any other intramuscular injections, EVUSHELD should be given with caution to patients with thrombocytopenia or any coagulation disorder.

Antiviral resistance

The clinical trials with EVUSHELD were conducted when Alpha, Beta, Gamma and Delta variants were predominant. Efficacy of tixagevimab and cilgavimab against some circulating SARS-CoV-2 variants with decreased *in-vitro* susceptibility is uncertain (see section 5.1).

Based on clinical data from PROVENT, the duration of protection following administration of a single EVUSHELD dose (150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab) is estimated to be at least 6 months. Due to the observed decrease in *in-vitro* neutralisation activity against the Omicron subvariants BA.1 and BA.1.1 (BA.1+R346K), the duration of protection of EVUSHELD for these subvariants is currently not known.

COVID-19 vaccines

Pre-exposure prophylaxis with EVUSHELD is not a substitute for vaccination in individuals for whom COVID-19 vaccination is recommended.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions

No human interaction studies have been performed.

EVUSHELD is not expected to undergo metabolism by hepatic enzymes or renal elimination. Tixagevimab and cilgavimab are not renally excreted or metabolised by cytochrome P450 (CYP) enzymes; therefore, interactions with medicinal products that are renally excreted or that are substrates, inducers, or inhibitors of CYP enzymes are unlikely.

Based on pharmacokinetic (PK) modelling, COVID-19 vaccination following EVUSHELD administration had no clinically relevant impact on the clearance of EVUSHELD.

Based on PK modelling, immunocompromised condition had no clinically relevant impact on the clearance of EVUSHELD.

Pharmacodynamic interactions

No human interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited data from the use of tixagevimab and cilgavimab in pregnant women.

Non-clinical reproductive toxicity studies have not been performed with tixagevimab and cilgavimab (see section 5.3). In tissue cross reactivity studies with tixagevimab and cilgavimab using human

foetal tissues no binding of clinical concern was detected. Human immunoglobulin G1 (IgG1) antibodies are known to cross the placenta therefore tixagevimab and cilgavimab have the potential to be transferred from the mother to the developing foetus. The potential treatment benefit or risk of placental transfer of tixagevimab and cilgavimab to the developing foetus is not known.

EVUSHELD should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether tixagevimab and cilgavimab are excreted in human milk but maternal IgG is known to be transferred to milk during the first days after birth.

As tixagevimab and cilgavimab directly target the spike protein of SARS-CoV-2, and in view of low systemic absorption after oral ingestion of antibodies, administration of EVUSHELD whilst breast-feeding can be considered when clinically indicated.

Fertility

There are no data on the effects of tixagevimab and cilgavimab on human fertility. Effects on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

EVUSHELD has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions were injection site reactions (1.3%) and hypersensitivity (1.0%).

Tabulated list of adverse reactions

A total of 4 210 adult participants have received 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab, via intramuscular injection, in Phase III prophylaxis studies.

The adverse reactions in Table 2 are listed by MedDRA system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); very rare ($< 1/10\ 000$) and not known (cannot be estimated from available data).

Table 2 **Tabulated list of adverse reactions**

MedDRA system organ class	Adverse reaction	Frequency
Immune system disorders	Hypersensitivity ^a	Common
General disorders and administration site conditions	Injection related reaction ^b	Uncommon
Injury, poisoning and procedural complications	Injection site reaction ^c	Common

^a Including the preferred terms Rash and Urticaria.

^b Description of events reported under the preferred term Injection related reaction include headache, chills and redness, discomfort or soreness near where the injection was given.

^c Including the preferred terms Injection site pain, Injection site erythema, Injection site pruritus, Injection site reaction and Injection site induration.

Paediatric population

No data are available for paediatric patients < 18 years old (see section 4.2 and 5.2).

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

There is no specific treatment for overdose with tixagevimab and cilgavimab. Treatment of overdose should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient.

In clinical trials, intramuscular doses of up to 150 mg each of tixagevimab and cilgavimab and intravenous doses of up to 1 500 mg each of tixagevimab and cilgavimab have been administered without dose-limiting toxicity.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immune sera and immunoglobulins, antiviral monoclonal antibodies, ATC code: J06BD03

Mechanism of action

Tixagevimab and cilgavimab are two recombinant human IgG1 κ monoclonal antibodies, with amino acid substitutions in the Fc regions, to extend antibody half-life and to reduce antibody effector function and potential risk of antibody-dependent enhancement of disease (see section 5.3). Tixagevimab and cilgavimab can simultaneously bind to non-overlapping regions of the spike protein receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab and their combination bind to spike with equilibrium dissociation constants of K_D = 2.76 pM, 13.0 pM and 13.7 pM, respectively, blocking its interaction with the human ACE2 receptor, resulting in a blockade of virus entry. Tixagevimab, cilgavimab and their combination blocked RBD binding to the human ACE2 receptor with IC_{50} values of 0.32 nM (48 ng/mL), 0.53 nM (80 ng/mL) and 0.43 nM (65 ng/mL), respectively.

Antiviral activity

In a SARS-CoV-2 virus neutralisation assay on Vero E6 cells, tixagevimab, cilgavimab and their combination neutralised SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) with EC_{50} values of 60.7 pM (9 ng/mL), 211.5 pM (32 ng/mL) and 65.9 pM (10 ng/mL), respectively. These *in-vitro* values correlate with *in-vivo* clinically effective serum concentrations of 2.2 μ g/mL of EVUSHELD.

Antiviral resistance

SARS-CoV-2 or recombinant vesicular stomatitis virus encoding SARS-CoV-2 spike protein (pseudovirus) were serially passaged in cell cultures in the presence of tixagevimab or cilgavimab individually, or tixagevimab and cilgavimab in combination. Escape variants were identified following passage with cilgavimab, but not with tixagevimab or tixagevimab and cilgavimab in combination.

In neutralisation assays using recombinant SARS-CoV-2 pseudoviruses harbouring individual spike substitutions identified in circulating SARS-CoV-2, variants with reduced susceptibility to tixagevimab alone included those with F486S (> 600-fold) and F486V (121- to 149-fold) and variants with reduced susceptibility to cilgavimab alone included those with R346I (> 200-fold), K444E (> 200-fold), K444Q (> 200-fold) and K444R (> 200-fold).

Tixagevimab and cilgavimab in combination retained full to nearly full neutralisation activity against pseudovirus and/or live virus SARS-CoV-2 variant strains harbouring all spike substitutions identified in Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) Delta (B.1.617.2) and Delta [+K417N] (AY.1/AY.2), and Omicron (BA.2) variants of concern. Pseudotyped VLPs expressing spike protein and authentic SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant (B.1.1.529) and Omicron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) showed reduced susceptibility to tixagevimab and cilgavimab in combination (Table 3).

Data collection is ongoing to better understand how small reductions in activity seen in authentic SARS-CoV-2 or pseudotyped VLP assays may correlate with clinical outcomes.

Table 3 Pseudovirus and authentic SARS-CoV-2 neutralisation data for SARS-CoV-2 variant substitutions with tixagevimab and cilgavimab together

Pango Lineage with Spike Protein Substitutions	Characteristic RBD Substitutions Tested	Fold Reduction in Susceptibility ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Live Virus ^c	Pseudovirus ^b	Live Virus ^c
Variants of Concern					
B.1.1.7 (Alpha, UK)	N501Y	1.3 - 4.2	0.5 - 1.4	2.7 - 9.0	4 - 39.5
B.1.351 (Beta, South Africa)	K417N:E484K:N501Y	2.5 - 5.5	0.9 - 3.8	5.6 - 11.4	6.5 - 256
P.1 (Gamma, Brazil)	K417T:E484K:N501Y	0.8 - 1.7	0.4 - 2.0	1.8 - 2.7	3.2 - 8
B.1.617.2 (Delta, India)	L452R:T478K	1 - 1.2	0.6 - 1.0	1.9 - 2.2	3 - 7.5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], India)	K417N:L452R:T478K	1.0	ND	1.9	ND
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Omicron BA.1.1 (Multiple Country origin)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (Multiple Country Origin)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K: P681H:N764K	3.2	5.4	9.8	35

Pango Lineage with Spike Protein Substitutions	Characteristic RBD Substitutions Tested	Fold Reduction in Susceptibility ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Live Virus ^c	Pseudovirus ^b	Live Virus ^c
Variants of Interest					
B.1.525 (Eta, Multiple country)	E484K	1.8 - 3.0	ND	5 - 9.5	ND
B.1.526 (Iota, United States)	E484K	0.7 - 3.4	0.3 - 1.8	1.8 - 4.5	1.0 - 7.0
B.1.617.1 (Kappa, India)	L452R:E484Q	0.9 - 3.4	0.5 - 1.3	2.5 - 5.1	2.0 - 5.0
C.37 (Lambda, Peru)	L452Q:F490S	0.7	ND	1.1	ND
B.1.621 (Mu, Colombia)	R346K:E484K:N501Y	7.5	ND	13.5	ND
Variant Alerts for Further Monitoring					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, United States)	L452R	0.8 - 2.9	1.3 - 3.5	1.2 - 4.4	5.0 - 14.0
R.1 (Multiple country)	E484K	3.5	ND	4.6	ND
B.1.1.519 (Multiple country)	T478K	1.0	ND	2.3	ND
C.36.3 (Multiple country)	R346S:L452R	2.3	ND	3.9	ND
B.1.214.2 (Multiple country)	Q414K:N450K	0.8	ND	1.6	ND
B.1.619.1 (Multiple country)	N440K:E484K	3.3	ND	7.6	ND
Variants De-Escalated from Further Monitoring					
P.2 (Zeta, Brazil)	E484K	2.9	ND	10.4	ND
B.1.616 (France)	V483A	0.4 - 0.5	ND	1.1 - 1.2	ND
A.23.1 (UK)	V367F	0.4	ND	0.5	ND
A.27 (Multiple country)	L452R:N501Y	0.8	ND	1.8	ND
AV.1 (Multiple country)	N439K:E484K	5.9	ND	13.0	ND

^a Range of reduced *in-vitro* potency across multiple sets of co-occurring substitutions and/or testing labs using research-grade assays; mean fold change in half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of monoclonal antibody required for a 50% reduction in infection compared to wild type reference strain.

^b Pseudoviruses expressing the entire SARS-CoV-2 spike variant protein and individual characteristic spike substitutions except L452Q were tested including Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R, and/or S494P), and Delta (+K417N) harbouring additional indicated RBD substitutions that are no longer detected or detected at extremely low levels within these lineages.

^c Authentic SARS-CoV-2 expressing the entire variant spike protein were tested including Alpha (+E484K or S494P) harbouring additional indicated RBD substitutions that are no longer detected or detected at extremely low levels within these lineages.

ND, not determined; RBD, receptor binding domain.

It is not known how pseudovirus or authentic SARS-CoV-2 neutralisation susceptibility data correlate with clinical outcome.

In PROVENT, sequencing data collected at illness visits was available for 21 participants with COVID-19 infection (6 who received tixagevimab and cilgavimab and 15 placebo). At an allele fraction $\geq 25\%$, 14 participants were infected with variants of concern or variants of interest, including 8 participants with Alpha (B.1.1.7) (8 placebo), 1 participant with Beta (B.1.351) (1 who received tixagevimab and cilgavimab), 3 participants with Delta (B.1.617.2) (3 placebo), and 2 participants with Epsilon (B.1.429) (2 who received tixagevimab and cilgavimab). Additional spike protein RBD substitutions detected at an allele fraction $\geq 3\%$ included V503F in the tixagevimab and cilgavimab group.

It is possible that resistance-associated variants to tixagevimab and cilgavimab together could have cross-resistance to other monoclonal antibodies targeting the RBD of SARS-CoV-2. Tixagevimab and cilgavimab together retained activity against pseudoviruses harbouring individual SARS-CoV-2 spike substitutions (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V, and Q493K) identified in neutralisation escape variants of other monoclonal antibodies targeting the RBD of SARS-CoV-2 spike protein.

Pharmacodynamic effects

In PROVENT, following an intramuscular dose of 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab, neutralising antibody GMT at 7 (n= 891), 28 (n= 954) and 57 (n= 43) days post-dose were similar to those observed in the Phase I healthy volunteer study and were 16-, 22-, and 17-fold higher, respectively, than the GMT measured in convalescent plasma from COVID-19 patients (GMT= 30.8).

Immunogenicity

In PROVENT through Day 183, treatment-emergent anti-tixagevimab, anti-cilgavimab and anti-EVUSHELD antibodies were detected in 0.8% (6/716), 1.1% (7/644) and 1.3% (10/743) ADA-evaluable participants who received EVUSHELD. No evidence of an association of ADA with any impact on efficacy or safety has been observed.

Clinical efficacy

PROVENT

PROVENT is an ongoing Phase III, randomised (2:1), double-blind, placebo-controlled clinical trial studying EVUSHELD for the pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults ≥ 18 years of age. Enrolled participants were individuals considered to be at increased risk for inadequate response to active immunisation (due to age ≥ 60 years, co-morbidity, pre-existing chronic illness, immunocompromised, or intolerant of vaccination) or at increased risk of SARS-CoV-2 infection (due to their location or circumstances at time of enrolment, for example health care workers including staff for long-term care facilities, working in high risk industrial settings or living with high density proximity, including students in dormitories and military barracks). Participants received either 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab or placebo, administered as two separate intramuscular injections. The study excluded participants with a history of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection or SARS-CoV-2 antibody positivity at screening.

The baseline demographics were well balanced across the EVUSHELD and placebo arms. The median age was 57 years (with 24% of participants aged 65 years or older and 4% of participants aged 75 years or older), 46% of participants were female, 73% were White, 3% were Asian, 17% were Black/African American, and 15% were Hispanic/Latino. Of the 5 197 participants, 78% had baseline co-morbidities or characteristics associated with an increased risk for severe COVID-19, including obesity (42%), diabetes (14%), cardiovascular disease (8%), cancer, including a history of cancer

(7%), chronic obstructive pulmonary disease (5%), chronic kidney disease (5%), chronic liver disease (5%), immunosuppressive medications (3%) and immunosuppressive disease (< 1%).

The primary analysis included 5 172 participants who were SARS-CoV-2 RT-PCR-negative at baseline, of which 3 441 received EVUSHELD and 1 731 received placebo. EVUSHELD significantly (p-value < 0.001) reduced the risk of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness (COVID-19) when compared to placebo (Table 4). The median follow-up time post-administration was 83 days.

Table 4 Incidence of COVID-19

	N	Number of events ^a , n (%)	Relative Risk Reduction, % (95% CI)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0.2%)	77% (46 - 90)
Placebo	1 731	17 (1.0%)	

CI = Confidence Interval, N = number of participants in analysis.

^a Primary endpoint, a participant was defined as a COVID-19 case if their first case of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness occurred after administration and prior to Day 183.

^b 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab.

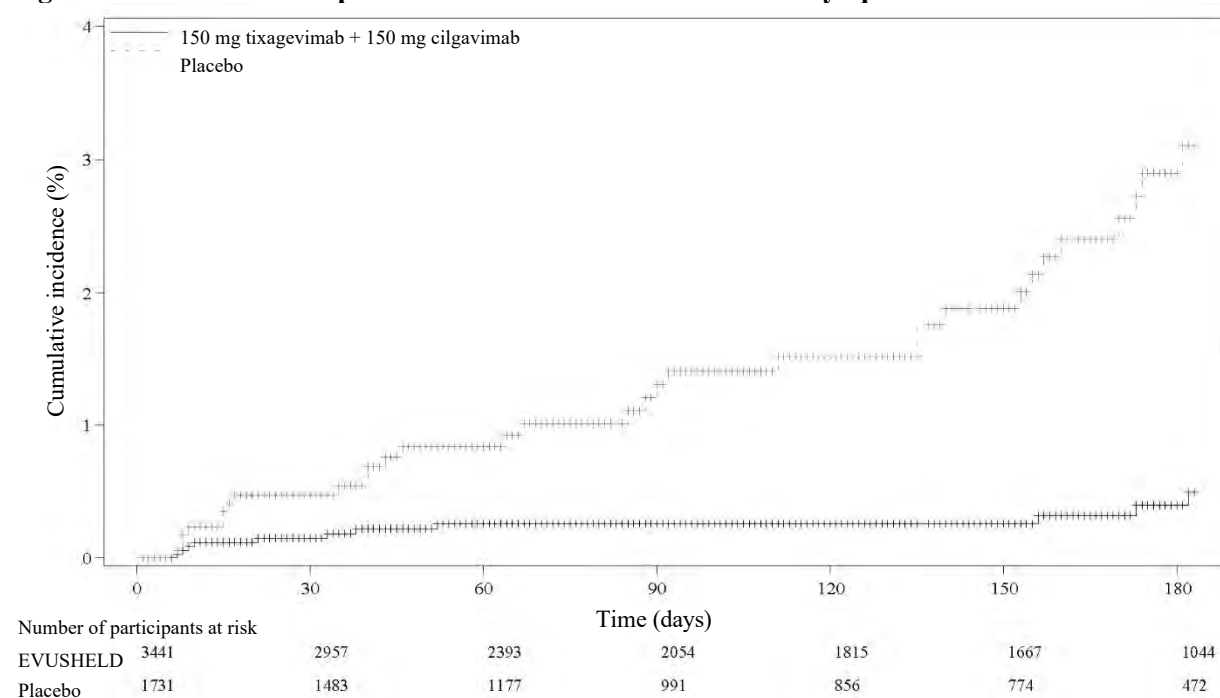
Efficacy was consistent across pre-defined sub-groups including age, gender, ethnicity and baseline co-morbidities or characteristics associated with an increased risk for severe COVID-19.

Among participants who received EVUSHELD there were no severe/critical COVID-19 events (defined as SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness characterised by a minimum of either pneumonia [fever, cough, tachypnoea or dyspnoea, and lung infiltrates] or hypoxemia [$\text{SpO}_2 < 90\%$ in room air and/or severe respiratory distress] and a WHO Clinical Progression Scale score of 5 or higher) compared to one event (0.1%) among participants who received placebo.

An additional data cut-off was conducted to provide post-hoc updated safety and efficacy analyses; the median follow-up was 6.5 months for participants in both the EVUSHELD and placebo arms. The relative risk reduction of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness was 83% (95% CI 66 - 91), with 11/3 441 (0.3%) events in the EVUSHELD arm and 31/1 731 (1.8%) events in the placebo arm, see Figure 1). Among participants who received EVUSHELD there were no severe/critical COVID-19 events compared to five events among participants who received placebo.

In exploratory analyses of all participants who received EVUSHELD or placebo, including 25 participants who were subsequently found to have been SARS-CoV-2 RT-PCR-positive at baseline, the relative risk reduction of SARS-CoV-2 RT-PCR-positive symptomatic illness was 78% (95% CI 59 - 88), with 14/3 460 (0.4%) events in the EVUSHELD arm and 31/1 737 (1.8%) events in the placebo arm at a median follow-up of 6.5 months.

Figure 1 **Kaplan Meier: Cumulative Incidence of Symptomatic COVID-19**



Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with EVUSHELD in one or more subsets of the paediatric population in the prophylaxis of COVID-19 (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of tixagevimab and cilgavimab are comparable, linear and dose-proportional between 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab and 1 500 mg of tixagevimab and 1 500 mg of cilgavimab following a single intravenous administration.

Absorption

After an intramuscular dose of 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab in healthy volunteers, the mean (% CV) maximum concentration (C_{max}) was 16.5 (35.6%) and 15.3 (38.5%) $\mu\text{g/mL}$ for tixagevimab and cilgavimab, respectively, which was reached at a median T_{max} of 14 days. The estimated absolute bioavailability after a single 150 mg intramuscular dose was 68.5% for tixagevimab and 65.8% for cilgavimab.

Based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling, the time to achieve the minimum protective serum concentration (2.2 $\mu\text{g/mL}$) is estimated to be 6 hours following intramuscular administration of 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab into the gluteal region.

Distribution

Based on PK modelling, the central volume of distribution was 2.72 L for tixagevimab and 2.48 L for cilgavimab. The peripheral volume of distribution was 2.64 L for tixagevimab and 2.57 L for cilgavimab.

Biotransformation

Tixagevimab and cilgavimab are expected to be degraded into small peptides and component amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG antibodies.

Elimination

The clearance (CL) was 0.041 L/day for tixagevimab and 0.041 L/day for cilgavimab with interindividual variability of 21% and 29% respectively. The estimated population median terminal elimination half-life was 89 days for tixagevimab and 84 days for cilgavimab.

In PROVENT, following a single intramuscular dose of 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab, the median EVUSHELD serum concentration was 8.3 µg/mL (range 1.3 to 19.5 µg/mL) on Day 183.

Special populations

Renal impairment

No specific studies have been conducted to examine the effects of renal impairment on the pharmacokinetics of tixagevimab and cilgavimab.

Tixagevimab and cilgavimab are not eliminated intact in the urine, thus renal impairment is not expected to significantly affect the exposure of tixagevimab and cilgavimab. Similarly, dialysis is not expected to impact the PK of tixagevimab and cilgavimab.

Based on population PK analysis, there is no difference in the clearance of tixagevimab and cilgavimab in patients with mild (N= 978) or moderate (N= 174) renal impairment compared to patients with normal renal function. In the population PK model there were insufficient participants with severe renal impairment (N= 21) to draw conclusions.

Hepatic impairment

No specific studies have been conducted to examine the effects of hepatic impairment on the PK of tixagevimab and cilgavimab. The impact of hepatic impairment on the PK of tixagevimab and cilgavimab is expected to be low.

Tixagevimab and cilgavimab are expected to be catabolised by multiple tissues through proteolytic degradation into amino acids and recycling into other proteins, therefore hepatic impairment is not expected to affect the exposure of tixagevimab and cilgavimab.

Elderly

Of the 2 560 participants in the pooled PK analysis, 21% (N= 534) were 65 years of age or older and 4.2% (N= 107) were 75 years of age or older. There is no clinically meaningful difference in the PK of tixagevimab and cilgavimab in geriatric subjects (≥ 65 years) compared to younger individuals.

Paediatric population

The PK of tixagevimab and cilgavimab in individuals < 18 years old has not been evaluated.

Using population PK modelling and simulation, the recommended dosing regimen is expected to result in comparable serum exposures of tixagevimab and cilgavimab in adolescents aged 12 years or older who weigh at least 40 kg as observed in adults, since adults with similar body weight have been included in the clinical trial PROVENT.

High body weight

Based on population PK analysis, a decrease in EVUSHELD serum concentrations was observed with increased body weight. The average serum concentration in an adult weighing >95 kg following a

150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab intramuscular administration was predicted to be approximately 37% lower than in an adult weighing 65 kg.

Other special populations

Based on a population PK analysis, sex, age, race, ethnicity, cardiovascular disease, diabetes and immunocompromise had no clinically relevant effect on the PK of tixagevimab and cilgavimab.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis, mutagenesis, and reproductive toxicology studies have not been conducted with tixagevimab and cilgavimab.

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of tissue binding and a single-dose toxicity study in cynomolgus monkeys including assessment of safety pharmacology and local tolerance.

Antibody-dependent enhancement (ADE) of infection

The potential of tixagevimab and cilgavimab to mediate antibody-dependent viral entry was assessed in FcγRII-expressing Raji cells co-incubated with recombinant virus pseudotyped with SARS-CoV-2 spike protein, with antibody concentrations at a range of 6.6 nM (1 µg/mL) to 824 pM (125 ng/mL). Tixagevimab, cilgavimab and their combination did not mediate entry of pseudovirus into these cells.

The potential for ADE was also evaluated in a non-human primate model of SARS-CoV-2 using EVUSHELD. Intravascular administration prior to virus inoculation resulted in a dose-dependent improvement in all measured outcomes (total viral RNA in the lungs or nasal mucosae, infectious virus levels in the lungs based on TCID₅₀ measurements, and lung injury and pathology based on histology measurements). No evidence of enhancement of disease was observed at any dose evaluated, including sub-neutralizing doses down to 0.04 mg/kg.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

Unopened vial

18 months

Opened vial

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 2°C to 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of opening precludes the risks of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Prepared syringes

The prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 4 hours at 2°C to 25°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Store in the original package in order to protect from light.

Do not freeze.

Do not shake.

For storage conditions after initial vial puncture and preparation of the syringes, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Tixagevimab vial

1.5 mL of solution for injection in a clear glass vial closed by a chlorobutyl elastomeric stopper sealed with a dark-grey aluminium flip-off top.

Cilgavimab vial

1.5 mL of solution for injection in a clear glass vial closed by a chlorobutyl elastomeric stopper sealed with a white aluminium flip-off top.

Pack size: Each carton contains 2 vials: 1 vial of tixagevimab and 1 vial of cilgavimab.

6.6 Special precautions for disposal and handling

Handling instructions

This medicinal product should be handled by a healthcare professional using aseptic technique to ensure the sterility of each dose.

Inspect the vials visually for particulate matter and discolouration. Both tixagevimab and cilgavimab are clear to opalescent, colourless to slightly yellow solutions. Discard the vials if the solution is cloudy, discoloured or visible particles are observed. Do not shake the vials.

Each dose of 1.5 mL of tixagevimab and 1.5 mL of cilgavimab is withdrawn into a separate syringe to be administered intramuscularly in two different muscles, preferably in the gluteal muscles.

For storage conditions after initial vial puncture and preparation of the syringes, see section 6.3.

Any unused solution should be discarded.

Disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1651/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Republic of Korea

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
Sweden

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solution for injection
tixagevimab + cilgavimab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial of tixagevimab contains 150 mg of tixagevimab in 1.5 mL (100 mg/mL).
Each vial of cilgavimab contains 150 mg of cilgavimab in 1.5 mL (100 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 vial tixagevimab

1 vial cilgavimab

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Store in the original package in order to protect from light.
Do not freeze.
Do not shake.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1651/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

EVUSHELD 150 mg injection
tixagevimab

IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

150 mg/1.5 mL

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

EVUSHELD 150 mg injection
cilgavimab

IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

150 mg/1.5 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solution for injection tixagevimab + cilgavimab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before the medicine is given because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What EVUSHELD is and what it is used for
2. What you need to know before you are given EVUSHELD
3. How EVUSHELD is given
4. Possible side effects
5. How to store EVUSHELD
6. Contents of the pack and other information

1. What EVUSHELD is and what it is used for

EVUSHELD is made up of two active substances: tixagevimab and cilgavimab. These are both medicines called *monoclonal antibodies*. These antibodies are proteins that attach to a specific protein of SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. By attaching to this protein, they prevent the virus from entering human cells.

EVUSHELD is used for the pre-exposure prophylaxis (prevention) of COVID-19 infection in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg.

2. What you need to know before you are given EVUSHELD

You must not be given this medicine

- if you **are allergic** to tixagevimab, cilgavimab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given EVUSHELD

- if you have low numbers of blood platelets (which help blood clotting), any blood clotting problems or are taking a medicine to prevent blood clots (an anticoagulant).

Tell a doctor, pharmacist or nurse or get medical help immediately:

- if you notice any symptoms of a **cardiac event**, such as:
 - chest pain;
 - shortness of breath;
 - a general feeling of discomfort, illness, or lack of well-being;
 - feeling lightheaded or faint.
- if you notice any signs of a **serious allergic reaction**, such as:

- difficulty breathing or swallowing;
- swelling of the face, lips, tongue or throat;
- severe itching of the skin, with a red rash or raised bumps.

Children and adolescents

EVUSHELD should not be given to children under 12 years of age or weighing less than 40 kg.

Other medicines and EVUSHELD

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because it is not yet known if this medicine affects other medicines, or if it is affected by them.

Pregnancy and breastfeeding

Tell your doctor or nurse if you are pregnant, or if you might be pregnant.

- This is because there is not enough information to be sure that this medicine is safe for use in pregnancy.
- This medicine will only be given if the potential benefits of treatment outweigh the potential risks to the mother and the unborn child.

Tell your doctor or nurse if you are breast-feeding.

- This is because it is not yet known whether this medicine passes into human breast milk, or what the effects might be on the baby or milk production.
- Your doctor will help you decide whether to keep breast-feeding or to start treatment with this medicine.

Driving and using machines

It is unlikely that EVUSHELD will affect your ability to drive or use machines.

3. How EVUSHELD is given

The recommended dose is 300 milligrams (mg), given as two injections:

- 150 mg of tixagevimab
- 150 mg of cilgavimab

EVUSHELD consists of two separate solutions, one containing tixagevimab and one containing cilgavimab. They will be given to you by your doctor or nurse who will **inject each one into a separate muscle**, usually one into the muscle of each buttock. The 2 injections will be given one after the other.

Your doctor or nurse will decide how long you will be monitored after you are given the medicine. This is in case you have any side effects.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Side effects

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- hypersensitivity reaction (rash or an itchy red rash or raised bumps)
- injection site reaction (pain, redness, itching, swelling near where the injection was given)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- injection related reaction (examples of these include headache, chills and redness, discomfort or soreness near where the injection was given)

Reporting of side effects

If you get any side effects, **talk to your doctor, pharmacist or nurse**. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store EVUSHELD

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Your doctor, pharmacist or nurse is responsible for storing this medicine and disposing of any unused product correctly. The following information is intended for healthcare professionals.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Unopened vials:

- Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
- Do not freeze.
- Do not shake.
- Store in the original package in order to protect from light.

Prepared syringes should be used immediately. If necessary, store the prepared syringes for no more than 4 hours at 2°C to 25°C.

6. Contents of the pack and other information

What EVUSHELD contains

The active substances are:

- tixagevimab – 150 mg in 1.5 mL of solution.
- cilgavimab – 150 mg in 1.5 mL of solution.

The other ingredients are histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 and water for injections.

What EVUSHELD looks like and contents of the pack

EVUSHELD contains two clear glass vials of solution for injection:

- Tixagevimab solution for injection (dark grey cap) is a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution.
- Cilgavimab solution for injection (white cap) is a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution.

Each carton contains 2 vials: 1 vial of tixagevimab and 1 vial of cilgavimab.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca AB
Sweden BioManufacturing Center,
Byggnad B921,
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for healthcare professionals only:**Administration**

- This medicinal product should be handled by a healthcare professional using aseptic technique to ensure the sterility of each dose.
- Tixagevimab and cilgavimab should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Both tixagevimab and cilgavimab are clear to opalescent, colourless to slightly yellow solutions. Discard the vials if the solution is cloudy, discoloured or visible particles are observed.
- Do not shake the vials.
- After initial puncture vials, if not used immediately, the medicinal product in the vial can be stored for 4 hours at 2°C to 25°C. In-use storage times and conditions are the responsibility of the user.
- Each dose of 1.5 mL of tixagevimab and 1.5 mL of cilgavimab is withdrawn into a separate syringe to be administered intramuscularly in two different muscles, preferably in the gluteal muscles.
- An additional overfill is included in each vial to allow the withdrawal of 1.5 mL. Discard any unused portion left in the vial.
- The prepared syringes should be administered immediately.
- If immediate administration is not possible, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 4 hours at 2°C to 25°C.

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

添付資料 1
製品特性概要書

▼本品はモニタリング強化（additional monitoring）対象医薬品である。これにより、新たな安全性情報の迅速な特定・検証が可能になると考えられる。医療従事者は、本剤との関連が疑われる副作用が発現した場合には、それらを報告することが求められる。副作用の報告方法については4.8項を参照のこと。

1. 製品名

EVUSHELD 150 mg + 150 mg 注射剤

2. 組成・成分

1箱に以下のバイアルが計2バイアル入っている。

Tixagevimab のバイアルには、1 バイアル 1.5 mL 中に Tixagevimab 150 mg（100 mg/mL）を含有する。

Cilgavimab のバイアルには、1 バイアル 1.5 mL 中に Cilgavimab 150 mg（100 mg/mL）を含有する。

Tixagevimab 及び Cilgavimab は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用い、組換え DNA 技術により製造される。

添加物リストについては、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形・性状

注射液（注射剤）

透明からわずかに不透明で、無色から淡黄色の、pH 6.0 の溶液。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

EVUSHELD は、成人及び青年（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の曝露前予防（pre-exposure prophylaxis）を効能・効果とする（4.2 項、5.1 項及び 5.2 項参照）。

4.2 用法・用量

本剤の投与は、アナフィラキシー等、重度の過敏症反応の管理が可能である条件下で行うこと。本剤投与後は、各国の診療方針に従って、各被投与者を観察すること。

用量

成人及び青年（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）における推奨用量は Tixagevimab 150 mg 及び Cilgavimab 150 mg であり、これら 2 種類の抗体医薬品を別々に筋肉内注射として逐次的に投与する。

反復投与に関する安全性及び有効性データは得られていない。

高齢者

用量調整は必要ない（5.2項参照）

腎機能障害者

用量調整は必要ない（5.2項参照）

肝機能障害者

用量調整は必要ない（5.2項参照）

小児集団

12歳以上かつ体重 40 kg 以上の青年に対する用量調整は必要ない（5.2項参照）。12歳未満の小児における EVUSHELD の安全性及び有効性は確立されておらず、データも得られていない。

用法

筋注用

Tixagevimab 及び Cilgavimab は、2つの異なる筋肉内注射部位（好ましくは臀筋）に別々に筋肉内注射として逐次的に投与すること。

1箱に以下のバイアルが計2バイアル入っている。

- Tixagevimab 注射液（濃い灰色のキャップ）
- Cilgavimab 注射液（白色のキャップ）

表 1 推奨用量

EVUSHELD の用量 (Tixagevimab + Cilgavimab)	抗体量	必要なバイアル数	バイアルからの抜き取り量
150 mg + 150 mg	Tixagevimab 150 mg	1 バイアル (濃い灰色のキャップ)	1.5 mL
	Cilgavimab 150 mg	1 バイアル (白色のキャップ)	1.5 mL

投与前の本剤の取扱い説明については、6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に一覧する添加物のいずれかに対して、過敏症の既往歴を有する者には本剤を投与しないこと。

4.4 警告及び使用上の注意

トレーサビリティ（追跡可能性）

生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるため、投与した製剤の名称及びロット番号を明確に記録すること。

過敏症（アナフィラキシーを含む）

モノクローナル抗体薬投与時に重篤な過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が認められている。臨床的に重要な過敏症反応又はアナフィラキシーの徴候・症状が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な医薬品による治療及び／又は支持療法を開始すること。

心血管系事象及び／又は血栓塞栓症事象

PROVENT 試験において、EVUSHELD 群では重篤な心血管系有害事象の発現例がプラセボ群と比較して多く（0.7% vs 0.3%）、特に冠動脈イベント（心筋梗塞等）で顕著であった。また、血栓塞栓症事象、特に肺塞栓症の発現率についても、わずかではあるが不均衡がみられた（0.8% vs 0.6%）。これらの事象が発現した被験者の多くは、事象発現の原因となりうる心血管系事象のリスク因子及び／又は心血管疾患の既往歴を有していた。EVUSHELD とこれらの事象との因果関係は確立されていない。

心血管系事象又は血栓塞栓症事象のリスクが高い者においては、本剤の投与を開始する前にリスク（危険性）とベネフィット（有益性）を検討すること。また、患者には、心血管系事象を示唆する徴候・症状（特に胸痛、呼吸困難、倦怠感、頭部ふらふら感、失神）について説明し、そのような症状が現れた場合には直ちに治療を受けるように指導すること。

臨床的に重要な出血性疾患

他の筋注用注射剤と同様に、本剤についても、血小板減少症又は血液凝固障害を有する患者には慎重投与すること。

抗ウイルス薬に対する耐性

EVUSHELDの臨床試験は、変異株のアルファ株、ベータ株、ガンマ株及びデルタ株が主流であった時期に実施された。*In vitro*で感受性低下がみられた一部の流行しているSARS-CoV-2変異株に対するTixagevimab及びCilgavimabの有効性は明確ではない（5.1項参照）。

PROVENT 試験から得られた臨床データに基づくと、EVUSHELD 単回投与（Tixagevimab 150 mg 及び Cilgavimab 150 mg 投与）後の感染防御期間は少なくとも 6 カ月間と推定される。オミクロン株の亜系統である BA.1 系統及び BA.1.1 系統（BA.1+R346K）に対しては、*in vitro* で中和活性の低下が認められたため、これらの亜系統に対する本剤の感染防御期間は目下のところ不明である。

COVID-19ワクチン

EVUSHELDによる曝露前予防は、COVID-19ワクチン接種が推奨される者におけるワクチン接種の代わりになるものではない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物動態学的相互作用

ヒトを対象とした相互作用試験は実施していない。

EVUSHELDは、肝酵素による代謝を受けず、腎臓から尿中に排泄されることもないと予測される。すなわち、Tixagevimab 及び Cilgavimab は腎臓から尿中に排泄されず、チトクロム P450（CYP）による代謝も受けない。したがって、腎臓から尿中に排泄される医薬品、又は

CYP 酵素の基質、誘導剤若しくは阻害剤として作用する医薬品との相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

薬物動態 (PK) モデリングに基づく、EVUSHELD 投与後に COVID-19 ワクチン接種を行っても、EVUSHELD のクリアランスに臨床的に重要な影響は生じなかった。

PK モデリングに基づく、免疫機能低下状態は EVUSHELD のクリアランスに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

薬力学的相互作用

ヒトを対象とした相互作用試験は実施していない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

Tixagevimab 及び Cilgavimab を妊婦に投与したデータは存在しないか、又はわずかである。

Tixagevimab 及び Cilgavimab の非臨床生殖発生毒性試験は実施していない (5.3 項参照)。ヒト胎児組織を用いた組織交差反応性試験において、臨床的に懸念される結合は認められなかった。ヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) 抗体は胎盤関門を通過することが明らかにされており、したがって、Tixagevimab 及び Cilgavimab は母体から、発育中の胎児に移行する可能性がある。発育中の胎児への Tixagevimab 及び Cilgavimab の胎盤移行による潜在的な治療上のベネフィット及びリスクは不明である。

EVUSHELD の妊娠中の投与は、母体に対する潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回ると判断された場合に限ること。

授乳

Tixagevimab 及び Cilgavimab がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明であるが、母体の IgG は出産後数日間、乳汁中に移行することが明らかにされている。

Tixagevimab 及び cilgavimab は SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を直接標的としていること並びに抗体薬の経口摂取後の全身吸収率は低いことを考慮すると、臨床的に必要であれば、EVUSHELD の授乳中の投与を検討してもよい。

受胎能

ヒトの受胎能に及ぼす Tixagevimab 及び Cilgavimab の影響を検討したデータはない。動物試験でも、雄及び雌の受胎能に及ぼす影響は評価していない。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

EVUSHELD は運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

4.8 副作用 (好ましくない作用)

安全性プロファイルの概要

最も高頻度に認められた副作用は注射部位反応 (1.3%) 及び過敏症 (1.0%) であった。

副作用の一覧表

第 III 相感染予防試験において計 4210 例の成人被験者が筋肉内注射にて Tixagevimab 及び Cilgavimab の投与を受けている。

表2の副作用は、MedDRAの器官別大分類（SOC）及び頻度別に一覧したものである。頻度は次のように定義した：極めて高頻度（Very Common：1/10以上）、高頻度（Common：1/100以上1/10未満）、低頻度（Uncommon：1/1000以上1/100未満）、まれ（Rare：1/10000以上1/1000未満）、極めてまれ（Very Rare：1/10000未満）、及び頻度不明（入手可能なデータから推定できず）。

表 2 副作用一覧表

MedDRA 器官別大分類	副作用	頻度
免疫系障害	過敏症 ^a	Common
一般・全身障害および投与部位の状態	注射に伴う反応 ^b	Uncommon
傷害、中毒及び処置合併症	注射部位反応 ^c	Common

^a 基本語の発疹及び蕁麻疹等を含む

^b 基本語の注射に伴う反応として報告された事象の内容は頭痛、悪寒並びに注射部位付近の発赤、不快感又は刺激感（soreness）等であった。

^c 基本語の注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位反応及び注射部位硬結等からなる。

小児集団

18歳未満の小児患者については、データは得られていない（4.2項及び5.2項参照）。

本剤との関連が疑われる副作用の報告

本剤の製造販売承認後には、本剤との関連が疑われる副作用の報告が重要となる。これにより、本剤のベネフィットとリスクのバランスに対する継続的なモニタリングが可能になる。医療従事者は、本剤との関連が疑われる副作用が発現した場合には、各国の副作用報告システム（添付資料Vに一覧）を介してそれらを報告することが求められる。

4.9 過量投与

Tixagevimab 及び Cilgavimab の過量投与に対する特異的な治療薬はない。過量投与の治療にあたっては、当該患者のバイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察を含む一般的な対症療法を行うこと。

臨床試験では、最高で Tixagevimab 及び Cilgavimab 各 150 mg までの筋肉内投与及び最高で Tixagevimab 及び Cilgavimab 各 1500 mg までの静脈内投与を行ったが、用量制限毒性は認められなかった。

5. 薬理学的特性

5.1 薬効薬理

薬効分類（薬物療法的分類）：免疫血清・免疫グロブリン、抗ウイルスモノクローナル抗

ATC コード：J06BD03

作用機序

Tixagevimab及びCilgavimabは2種類の遺伝子組換えヒトIgG1κモノクローナル抗体であり、Fc領域に抗体の半減期を延長させるためのアミノ酸置換並びに抗体のエフェクター機能及び抗体依存性感感染増強の潜在的リスクを低減させるためのアミノ酸置換が施されている（5.3項参照）。Tixagevimab及びCilgavimabはSARS-CoV-2ウイルススパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）の非重複領域に同時に結合することができる。Tixagevimab単剤、Cilgavimab単剤、及びTixagevimabとCilgavimab併用処理により、スパイクタンパク質への結合がみられ、平衡解離定数（ K_D ）はそれぞれ2.76 pM、13.0 pM及び13.7 pMである。さらに、ヒトACE2受容体との相互作用も抑えられ、結果としてウイルスの侵入がブロックされる。また、Tixagevimab単剤、Cilgavimab単剤、及びTixagevimabとCilgavimab併用処理により、ヒトACE2受容体へのRBD結合も阻害され、 IC_{50} 値はそれぞれ0.32 nM（48 ng/mL）、0.53 nM（80 ng/mL）及び0.43 nM（65 ng/mL）である。

抗ウイルス活性

Vero E6 細胞における SARS-CoV-2 ウイルス中和アッセイにおいて、Tixagevimab 単剤、Cilgavimab 単剤、及び Tixagevimab と Cilgavimab 併用処理により、SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 分離株）が中和され、 EC_{50} 値はそれぞれ 60.7 pM（9 ng/mL）、211.5 pM（32 ng/mL）、及び 65.9 pM（10 ng/mL）であった。これらの *in vitro* での値は EVUSHELD の *in vivo* での臨床の有効血清中濃度（2.2 µg/mL）と相関している。

抗ウイルス薬に対する耐性

Tixagevimab 若しくは Cilgavimab 各単剤存在下、又は Tixagevimab と Cilgavimab 同時存在下で、SARS-CoV-2 ウイルスの細胞培養又は SARS-CoV-2 スパイクタンパク質をコードする組換え水疱性口内炎ウイルス（偽型ウイルス）の細胞培養にて一連の継代培養を行ったところ、Cilgavimab 存在下での継代培養後にエスケープ変異株が同定されたが、Tixagevimab 存在下及び Tixagevimab と Cilgavimab 同時存在下での継代培養後にはエスケープ変異株は同定されなかった。

流行中の SARS-CoV-2 ウイルスより同定された各スパイクタンパク質のアミノ酸置換を有する組換え偽型 SARS-CoV-2 ウイルスを用いた中和アッセイにおいて、Tixagevimab 単剤に対する感受性の低下がみられた変異株には、スパイクタンパク質のアミノ酸置換 F486S（感受性低下 600 倍超）及び F486V（121～149 倍）を有するものが含まれていた。また、Cilgavimab 単剤に対する感受性の低下がみられた変異株は、R346I（200 倍超）、K444E（200 倍超）、K444Q（200 倍超）及び K444R（200 倍超）のアミノ酸置換を有する変異株などであった。

懸念される変異株のアルファ株（B.1.1.7 系統）、ベータ株（B.1.351 系統）、ガンマ株（P.1 系統）、デルタ株（B.1.617.2 系統）、デルタ株 [+K417N]（AY.1/AY.2 系統）及びオミクロン株（BA.2 系統）で同定されたスパイクタンパク質のすべてのアミノ酸置換を有する偽型ウイルス及び／又は生ウイルスの SARS-CoV-2 変異株に対する Tixagevimab と Cilgavimab 併用時の中和活性は完全～ほぼ完全に維持された。一方、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を発現させた偽型 VLP 並びに本物の SARS-CoV-2 変異株のオミクロン株 BA.1 系統（B.1.1.529）及びオミクロン株 BA.1.1 系統（B.1.1.529 [+R346K]）は Tixagevimab と Cilgavimab 併用に対する感受性の低下が認められた（表 3）。

本物の SARS-CoV-2 又は偽型 VLP を用いたアッセイで認められたわずかな活性低下がどのように臨床転帰と相関するのかを明らかにするためのデータ収集が進行中である。

表3 SARS-CoV-2 変異株のアミノ酸置換についてみた、Tixagevimab と Cilgavimab 併用による偽型及び本物の SARS-CoV-2 ウイルス中和データ

スパイクタンパク質のアミノ酸置換を有する変異株の系統	試験した主な RBD のアミノ酸置換	感受性低下倍数 ^a		IC50 (ng/mL)	
		偽型ウイルス ^b	生ウイルス ^c	偽型ウイルス ^b	生ウイルス ^c
懸念される変異株					
B.1.1.7 系統 (アルファ株、英国)	N501Y	1.3 - 4.2	0.5 - 1.4	2.7 - 9.0	4 - 39.5
B.1.351 系統 (ベータ株、南アフリカ)	K417N:E484K:N501Y	2.5 - 5.5	0.9 - 3.8	5.6 - 11.4	6.5 - 256
P.1 系統 (ガンマ株、ブラジル)	K417T:E484K:N501Y	0.8 - 1.7	0.4 - 2.0	1.8 - 2.7	3.2 - 8
B.1.617.2 系統 (デルタ株、インド)	L452R:T478K	1 - 1.2	0.6 - 1.0	1.9 - 2.2	3 - 7.5
AY.1/AY.2 系統 (デルタ [+K417N]株、インド)	K417N:L452R:T478K	1.0	ND	1.9	ND
B.1.1.529 系統 (オミクロン株 BA.1 系統、ボツワナ)	G339D:S371L:S373P:S375F:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:G496S:Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
オミクロン株 BA.1.1 系統 (複数の国に由来)	G339D:R346K:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:G496S:Q489R:N501Y:Y505H	424	176	466	1147
オミクロン株 A.2 系統 (複数の国に由来)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:S477N: T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H:H655Y:N679K:P681H:N764K	3.2	5.4	9.8	35
注目すべき変異株					
B.1.525 系統 (イータ株、複数の国に由来)	E484K	1.8 - 3.0	ND	5 - 9.5	ND
B.1.526 系統 (イータ株、米国)	E484K	0.7 - 3.4	0.3 - 1.8	1.8 - 4.5	1.0 - 7.0
B.1.617.1 系統 (カッパ株、インド)	L452R:E484Q	0.9 - 3.4	0.5 - 1.3	2.5 - 5.1	2.0 - 5.0

スパイクタンパク質のアミノ酸置換を有する変異株の系統	試験した主な RBD のアミノ酸置換	感受性低下倍数 ^a		IC50 (ng/mL)	
		偽型ウイルス ^b	生ウイルス ^c	偽型ウイルス ^b	生ウイルス ^c
C.37 系統 (ラムダ株、ペルー)	L452Q:F490S	0.7	ND	1.1	ND
B.1.621 系統 (ミュー株、コロンビア)	R346K:E484K:N501Y	7.5	ND	13.5	ND
さらなる監視のためのアラートの対象である変異株					
B.1.427 / B.1.429 系統 (イブシロン株、米国)	L452R	0.8 - 2.9	1.3 - 3.5	1.2 - 4.4	5.0 - 14.0
R.1 系統 (複数の国に由来)	E484K	3.5	ND	4.6	ND
B.1.1.519 系統 (複数の国に由来)	T478K	1.0	ND	2.3	ND
C.36.3 系統 (複数の国に由来)	R346S:L452R	2.3	ND	3.9	ND
B.1.214.2 系統 (複数の国に由来)	Q414K:N450K	0.8	ND	1.6	ND
B.1.619.1 系統 (複数の国に由来)	N440K:E484K	3.3	ND	7.6	ND
さらなる監視により de-escalation された変異株					
P.2 系統 (ゼータ株、ブラジル)	E484K	2.9	ND	10.4	ND
B.1.616 系統 (フランス)	V483A	0.4 - 0.5	ND	1.1 - 1.2	ND
A.23.1 系統 (英国)	V367F	0.4	ND	0.5	ND
A.27 系統 (複数の国に由来)	L452R:N501Y	0.8	ND	1.8	ND
AV.1 系統 (複数の国に由来)	N439K:E484K	5.9	ND	13.0	ND

^a 複数セットの同時発生アミノ酸置換及び／又は研究用グレードアッセイによる検査を通じて認められた *in vitro* での効力低下の範囲。感染を 50%抑制するのに必要な mAb の 50%阻害濃度について野生型参照株と比較した平均倍率変化 (fold change)。

^b SARS-CoV-2 スパイク変異タンパク質全体及び個々の特徴的なスパイクタンパク質のアミノ酸置換 (L452Q を除く) を発現する偽型ウイルスを検査した。これらの偽型ウイルスには、アルファ株 (+L455F, E484K, F490S, Q493R 及び／又は S494P) 並びにデルタ株 (+K417N) (これらの系統内でもはや検出されない、あるいは検出されても極めて低レベルである追加指定の RBD アミノ酸置換を有するもの) が含まれる。

^c SARS-CoV-2 スパイク変異タンパク質全体を発現する本物の SARS-CoV-2 ウイルスを検査した。これには、アルファ株 (+E484K 又は S494P) (これらの系統内でもはや検出されない、あるいは検出されても極めて低レベルである追加指定の RBD アミノ酸置換を有するもの) が含まれる。

ND：未測定、RBD：受容体結合ドメイン

偽型ウイルス又は本物の SARS-CoV-2 ウイルスの中和に対する感受性データが臨床転帰とどのように相関するかは明らかでない。

PROVENT 試験では、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に罹患した被験者 21 例（Tixagevimab と Cilgavimab 併用群 6 例及びプラセボ群 15 例）について受診時のヌクレオチド配列決定データ（illness visit sequencing data）を入手することができた。対立遺伝子頻度 25%以上において、14 例が懸念される変異株又は注目すべき変異株に感染しており、その内訳はアルファ株（B.1.1.7 系統）8 例（プラセボ群の 8 例）、ベータ株（B.1.351 系統）1 例（Tixagevimab と Cilgavimab 併用群の 1 例）、デルタ株（B.1.617.2 系統）3 例（プラセボ群の 3 例）、及びイプシロン株（B.1.429 系統）2 例（Tixagevimab と Cilgavimab 併用群の 2 例）であった。その他、Tixagevimab と Cilgavimab 併用群では、対立遺伝子頻度 3%以上で検出されたスパイクタンパク質 RBD のアミノ酸置換として V503F も認められた。

併用投与した Tixagevimab と Cilgavimab に対して耐性を獲得した変異株は SARS-CoV-2 の RBD を標的とする他のモノクローナル抗体に対しても交差耐性を獲得する可能性がある。しかし、SARS-CoV-2 の RBD を標的とする他のモノクローナル抗体のエスケープ変異株を中和する際に同定された SARS-CoV-2 スパイクタンパク質のアミノ酸置換（E484D/K/Q、F490S、Q493R、S494P、K417E/N、D420N、K417E/N、D420N、K444Q、V445A、Y453F、L455F、N460K/S/T、F486V 及び Q493K）のそれぞれを有する偽型ウイルスに対して、Tixagevimab と Cilgavimab 併用による中和活性は維持された。

薬理作用

PROVENT 試験で Tixagevimab 150 mg 及び Cilgavimab 150 mg を筋肉内投与し、投与 7 日後（n=891）、28 日後（n=954）、及び 57 日後（n=43）に測定した中和抗体の幾何平均抗体価（GMT）は第 I 相試験の健康被験者で認められた値と同程度であり、COVID-19 罹患患者の回復期の血漿について測定した GMT（GMT=30.8）よりもそれぞれ 16、22、及び 17 倍高値であった。

免疫原性

PROVENT 試験では、試験 183 日目までの期間を通じ、治験薬投与中に出現した抗 Tixagevimab 抗体、抗 Cilgavimab 抗体及び抗 EVUSHELD 抗体が、本剤の投与を受けた抗薬物抗体（ADA）評価可能症例のそれぞれ 0.8%（6/716 例）、1.1%（7/644 例）及び 1.3%（10/743 例）で検出された。ADA が原因で本剤の有効性又は安全性に影響が生じるというエビデンスは認められていない。

臨床的有効性

PROVENT 試験

PROVENT 試験は、18 歳以上の成人における COVID-19 の曝露前予防を適応として EVUSHELD を検討している進行中の第 III 相無作為化（2:1）二重盲検プラセボ対照臨床試験である。組入れの対象とした被験者は、能動免疫化に対する応答が不十分であるリスクが高い（要因：年齢 60 歳以上、合併症、既存する慢性疾患、免疫低下、ワクチン接種の忍容性不良）と判断される成人、又は SARS-CoV-2 ウイルスに感染するリスクが高い（要因：登録時の居住地域や環境）と判断される成人（例えば、長期療養施設のスタッフを含む医療従事者や、リスクの高い産業環境で働いている成人、寮や軍の兵舎で生活する学生など、密接した状態で生活する成人等）であった。被験者に対しては、Tixagevimab 150 mg と Cilgavimab 150 mg 又はプラセボを 2 回の逐次的筋肉内注射として投与した。なお、臨床検査により確定診断された SARS-CoV-2 感染症の既往歴を有する成人又はスクリーニング時の SARS-CoV-2 抗体検査陽性であった成人は本試験の組入れ対象から除外した。

ベースラインの人口統計学的特性（被験者背景）は EVUSHELD 群とプラセボ群間で十分均衡がとれていた。年齢の中央値は 57 歳（被験者の 24%が 65 歳以上で、4%が 75 歳以上）、女性被験者の割合は 46%で、白人が 73%を占め、アジア人 3%、黒人／アフリカ系アメリカ人 17%、及びヒスパニック系／ラテン系 15%であった。被験者 5197 例のうち、78%はベースライン時に COVID-19 の重症化リスクが高い併存疾患又はベースライン特性を有しており、その例として、肥満（42%）、糖尿病（14%）、心血管疾患（8%）、癌（癌の既往を含む、7%）、慢性閉塞性肺疾患（5%）、慢性腎臓病（5%）、慢性肝疾患（5%）、免疫抑制薬使用（3%）、免疫系が抑制される疾患（1%未満）などが挙げられた。

主要解析はベースライン時の SARS-CoV-2 ウイルスの RT-PCR 検査が陰性であった被験者 5172 例を対象とした。その内訳は EVUSHELD 群 3441 例、プラセボ群 1731 例であった。EVUSHELD の投与により、SARS-CoV-2 RT-PCR 陽性の症候性感染症（COVID-19）を発症するリスクがプラセボ群と比較して有意に低減された（ p 値<0.001）（表 4）。なお、解析時点における治験薬投与後の追跡期間中央値は 83 日間であった。

表 4 COVID-19 の発症率

	N	イベント発現例数 ^a 、n (%)	相対リスク減少率、% (95%CI)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0.2%)	77% (46 - 90)
プラセボ	1 731	17 (1.0%)	

CI：信頼区間、N：解析の対象とした被験者数

^a 主要評価項目。この場合のイベント発現例とは、SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性の症候性の COVID-19 が治験薬投与以降、183 日目までの期間に初発した COVID-19 発症例と定義する。

^b Tixagevimab 150 mg 及び Cilgavimab 150 mg

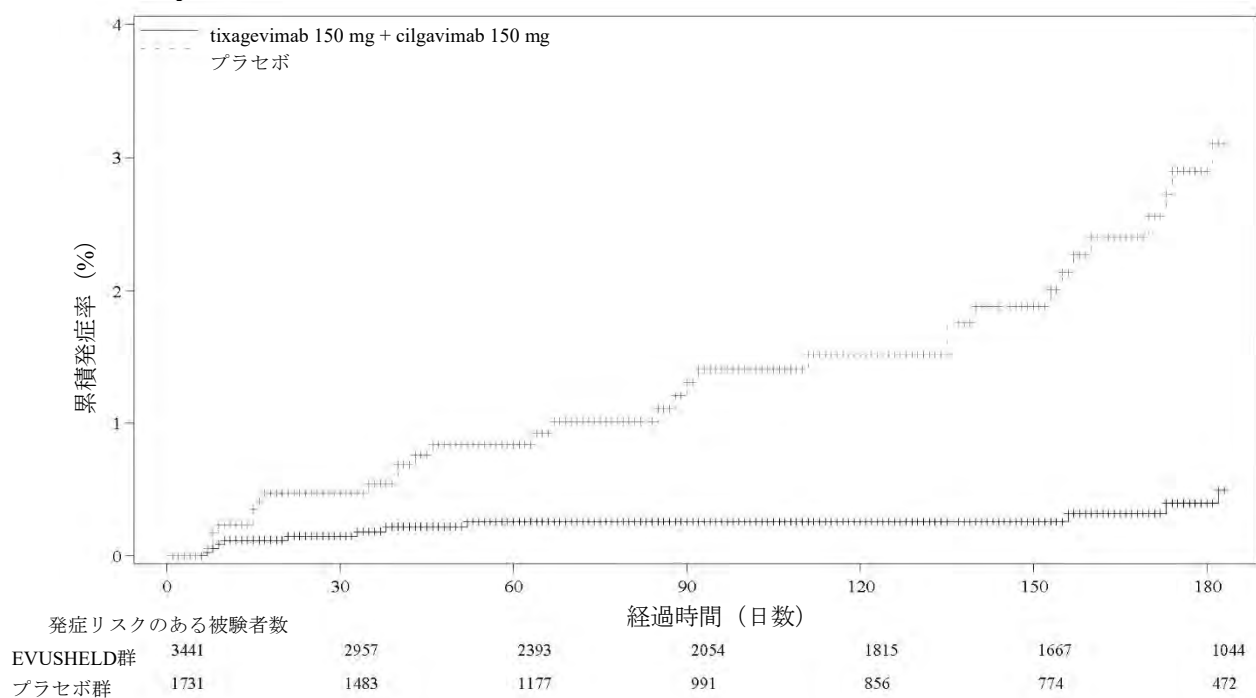
有効性は、年齢、性別、民族性、及び COVID-19 の重症化リスクの上昇に関連するベースラインの併存疾患又は特性等による既定のサブグループを通じ一貫していた。

EVUSHELD の投与を受けた被験者では、重症／重篤（severe/critical）の COVID-19 事象（少なくとも肺炎〔発熱、咳嗽、頻呼吸又は呼吸困難、肺浸潤〕又は低酸素症〔室内気吸入下の $SpO_2 < 90\%$ 及び／又は重度の呼吸窮迫〕を主徴とし、かつ WHO Clinical Progression Scale スコアが 5 以上である SARS-CoV-2 PC-PCR 検査陽性の症候性 COVID-19 と定義）は認められなかったのに対して、プラセボ群では 1 件（0.1%）認められた。

事後の最新の安全性及び有効性解析データを得るため、追加のデータカットオフを実施した。その際の追跡調査期間中央値は EVUSHELD 群及びプラセボ群とも 6.5 カ月であった。SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性の症候性 COVID-19 のイベント発現例数は EVUSHELD 群 3441 例中 11 例（0.3%）、プラセボ群 1731 例中 31 例（1.8%）となり、相対リスク減少率は 83%（95%CI：66～91%）であった（図 1 参照）。EVUSHELD の投与を受けた被験者では重症／重篤（severe/critical）の COVID-19 事象は認められなかったのに対して、プラセボ群では 5 件認められた。

EVUSHELD 又はプラセボの投与を受けた被験者全例（ベースライン時に SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性であったことが後に判明した被験者 25 例を含む）を対象とした探索的解析を行った結果、6.5 カ月間の追跡調査期間中央値で、SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性の症候性 COVID-19 のイベント発現例数は EVUSHELD 群 3460 例中 14 例（0.4%）、プラセボ群 1737 例中 31 例（1.8%）となり、相対リスク減少率は 78%（95%CI：59～88%）であった。

図1 Kaplan Meire 曲線：症候性 COVID-19 の累積発症率



小児集団

欧州医薬品庁は、1 つまたはそれ以上の小児部分集団を対象とした COVID-19 の予防を適応とする EVUSHELD の臨床試験成績の提出義務を保留にしている（小児への投与に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態特性

Tixagevimab 及び Cilgavimab は単回静脈内投与後、Tixagevimab 150 mg と Cilgavimab 150 mg から Tixagevimab 1500 mg と Cilgavimab 1500 mg までの用量範囲で、ほぼ同様の線形で用量比例的な薬物動態を示した。

吸収

健康被験者への Tixagevimab 150 mg 及び Cilgavimab 150 mg 単回筋肉内投与後の tixagevimab 及び Cilgavimab の最高血清中濃度 (C_{max}) の平均値 (%CV) はそれぞれ 16.5 $\mu\text{g/mL}$ (35.6%) 及び 15.3 $\mu\text{g/mL}$ (38.5%) となり、 T_{max} 中央値は 14 日であった。150 mg 単回筋肉内投与後の推定絶対的バイオアベイラビリティは Tixagevimab については 68.5%、Cilgavimab については 65.8%であった。

薬物動態／薬力学モデリングに基づき、殿部に Tixagevimab 150 mg 及び Cilgavimab 150 mg を筋肉内投与した場合、感染防御に有効な最低血清中濃度 (2.2 $\mu\text{g/mL}$) 到達時間は投与 6 時間後と推定された。

分布

PK モデリングに基づく、中央コンパートメントへの平均分布容積は Tixagevimab については 2.72 L、Cilgavimab については 2.48 L であった。末梢コンパートメントへの分布容積はそれぞれ、2.64 L 及び 2.57 L であった。

代謝

Tixagevimab 及び Cilgavimab は、内因性の IgG 抗体と同様に、異化経路を経て小分子のペプチド及びアミノ酸成分に分解されると予測される。

排泄

Tixagevimab 及び Cilgavimab のクリアランス (CL) はともに 0.041 L/day であり、個体間変動はそれぞれ 21% 及び 29% であった。推定終末相消失半減期の母集団中央値は Tixagevimab については 89 日、Cilgavimab については 84 日であった。

PROVENT 試験で Tixagevimab 150 mg 及び Cilgavimab 150 mg を単回筋肉内投与したときの EVUSHELD の血清中濃度中央値は 183 日目で 8.3 µg/mL (範囲: 1.3~19.5 µg/mL) であった。

特別な集団

腎機能障害

Tixagevimab 及び Cilgavimab の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する特別な試験は実施していない。

Tixagevimab 及び Cilgavimab は未変化体のまま尿中に排泄されることはない。したがって、腎機能障害は Tixagevimab 及び Cilgavimab の曝露量に影響を及ぼさないと予測される。同様に、透析も Tixagevimab 及び Cilgavimab の曝露量に影響を及ぼさないと予測される。

母集団 PK 解析に基づくと、軽度又は中等度の腎機能障害患者 (それぞれ N=978 及び N=174) における Tixagevimab 及び Cilgavimab のクリアランスには、正常な腎機能を有する患者と比較して差は認められない。なお、母集団 PK 解析モデルには、重度の腎機能障害を有する十分な数の被験者が含まれていなかった (N=21) ため、重度の腎機能障害については結論を導けなかった。

肝機能障害

Tixagevimab 及び Cilgavimab の薬物動態 (PK) に及ぼす肝機能障害の影響を検討する特別な試験は実施していない。Tixagevimab 及び Cilgavimab の PK に及ぼす肝機能障害の影響はわずかであると予測される。

Tixagevimab 及び Cilgavimab は複数の組織でタンパク質分解性の変性過程を経てアミノ酸に分解 (異化) され、他のタンパク質にリサイクルされる。したがって、肝機能障害は Tixagevimab 及び Cilgavimab の曝露量に影響を及ぼさないと予測される。

高齢者

併合 PK 解析の対象被験者 2560 例のうち、21% (N=534) が 65 歳以上で、4.2% (N=107) が 75 歳以上であった。高齢被験者 (65 歳以上) における Tixagevimab 及び Cilgavimab の PK には、若年被験者と比較して臨床的に重要な差は認められない。

小児集団

18 歳未満の小児における Tixagevimab 及び Cilgavimab の PK は評価していない。

母集団 PK モデルを用いたシミュレーションに基づくと、推奨される用法・用量で本剤を年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の青年に投与した場合、Tixagevimab 及び Cilgavimab の血清中曝露量は成人における曝露量と同等になると予測される。その根拠として、PROVENT 試験には同様の体重の成人も組み入れられていたことが挙げられる。

高体重

母集団 PK 解析に基づき、EVUSHELD の血清中濃度は体重増加に伴い低下することが認められた。体重 95 kg 超の成人に Tixagevimab 150 mg 及び Cilgavimab 150 mg を筋肉内投与したときの平均血清中濃度は、体重 65 kg の成人と比較して約 37%低いと予測された。

その他の特別な集団

母集団 PK 解析に基づき、性別、年齢、人種、民族性、心血管疾患、糖尿病及び免疫機能低下は Tixagevimab 及び Cilgavimab の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

5.3 非臨床安全性データ

Tixagevimab 及び Cilgavimab に関するがん原性試験、変異原性試験及び生殖発生毒性試験は実施していない。

組織結合試験及びカニクイザル単回投与毒性試験（安全性薬理及び局所刺激性の評価を含む）に基づく、非臨床試験データからは、ヒトへの危険性は確認されなかった。

抗体依存性感染増強（ADE）

Tixagevimab 及び Cilgavimab が抗体依存的なウイルス侵入を媒介する可能性について、824 pM（125 ng/mL）～6.6 nM（1 µg/mL）の濃度範囲の抗体の存在下で FcγRII 発現 Raji 細胞と SARS-CoV-2 ウイルスのスパイクタンパク質を発現させた組換え偽型ウイルスとを共培養して検討した。その結果、Tixagevimab 単剤、Cilgavimab 単剤、及び Tixagevimab と Cilgavimab 併用のいずれで処理した場合も、偽型ウイルスのこれらの細胞への侵入は認められなかった。

EVUSHELD による ADE の可能性については、非ヒト霊長類 SARS-CoV-2 感染モデルを用いた評価も実施した。ウイルス接種前に本剤を血管内投与したところ、すべての評価項目（肺又は鼻腔粘膜の総ウイルス RNA 量、TCID50 値に基づく肺の感染性ウイルス量、組織学的検査に基づく肺の損傷及び病理所見）において用量依存的な改善が認められた。なお、評価したいずれの用量（中和用量を下回る 0.04 mg までの用量を含む）においても、感染増強所見は認められなかった。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物リスト

ヒスチジン
ヒスチジン塩酸塩一水和物
ショ糖
ポリソルベート 80
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験は実施していないため、本剤は他の医薬品と混合してはならない。

6.3 使用期限

未開封のバイアル

18 カ月間

開封済みのバイアル

使用中の安定性については、2°C～25°C で 4 時間、化学的及び物理的に安定であることが実証されている。微生物学的観点から、開封方法により微生物の混入リスクを排除できる場合を除き、開封済みのバイアルは直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用中の保存時間及び保存条件は使用者側の責任となる。

薬液充填済みのシリンジ

薬液充填済みのシリンジは、シリンジ内の薬液を直ちに投与すること。即時投与できない場合、使用するまでの保存時間及び保存条件は使用者側の責任となり、通常、2°C～25°C で 4 時間を超えないこととする。

6.4 貯法上の留意点

冷所保存 (2°C～8°C)

遮光するため、元の包装のまま保管すること。

凍結させないこと。

振盪しないこと。

バイアルへの初回穿刺後の保存条件及びシリンジの調製については 6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の特性及び内容量

Tixagevimab のバイアル

Tixagevimab 注射液 1.5 mL が透明なガラス製バイアルに充填され、クロロブチルゴム栓で施栓されて、濃い灰色のアルミニウム製フリップオフキャップで密封されている。

Cilgavimab のバイアル

Cilgavimab 注射液 1.5 mL が透明なガラス製バイアルに充填され、クロロブチルゴム栓で施栓されて、白色のアルミニウム製フリップオフキャップで密封されている。

包装サイズ：1 箱 2 バイアル入り (tixagevimab 及び Cilgavimab のバイアル各 1 本)

6.6 廃棄及び取扱い上の注意

取扱い上の注意

本剤は、各用量の無菌性を確保するため、医療従事者が無菌操作法にて取り扱うこと。

バイアルを目視検査し、粒子状物質及び変色がないことを確認すること。Tixagevimab 及び Cilgavimab はともに、透明からわずかに不透明で、無色から淡黄色の溶液である。バイアル内の溶液が濁っている場合や変色している場合又は不溶性微粒子が認められる場合、そのバイアルは廃棄すること。バイアルは振盪してはならない。

毎回投与時には、バイアルから Tixagevimab 注射液 1.5 mL 及び Cilgavimab 注射液 1.5 mL を別々のシリンジ内に抜き取り、2 箇所異なる部位の筋肉（好ましくは臀筋）内に投与する。

バイアルへの初回穿刺後の保存条件及びシリンジの調製については 6.3 項を参照のこと。

バイアル内に残っている未使用の注射液はすべて廃棄すること。

廃棄

未使用の医薬品又は廃棄物はすべて、各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売承認取得者

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. 製造販売承認番号

EU/1/22/1651/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10. 改訂日

本剤に関する詳細情報については、欧州医薬品庁のウェブサイト上で閲覧可能である：
<http://www.ema.europa.eu>.

CDS

Drug Substance tixagevimab and cilgavimab

Doc ID [REDACTED]

Version [REDACTED]

Date [REDACTED] 20[REDACTED]

Core Data Sheet
EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/mL) and
cilgavimab (100 mg/mL) co-pack, solution for injection

[REDACTED]

[REDACTED]

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
AZD7442
版番号 : ■■■■■■■■■■

1.7 同種同効品一覧表 AZD7442

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表	3

表目次

表 1 同種同効品一覧	4
-------------------	---

1.7.1 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表 1 に示した。

表 1 同種同効品一覧

販売名	エバシールド筋注セット	パキロビッドパック	ラゲプリオカプセル 200mg	ゼピュディ点滴静注液 500mg	ロナプリーブ注射液セ ット 300 ロナプリーブ注射液セ ット 1332	ベクルリー点滴静注用 100mg
一般名	チキサゲビマブ（遺伝子 組換え）、 シルガビマブ（遺伝子組 換え）	ニルマトレルビル、 リトナビル	モルヌピラビル	ソトロビマブ（遺伝子組 換え）	カシリビマブ（遺伝子組 換え）、 イムデビマブ（遺伝子組 換え）	レムデシビル
会社名	アストラゼネカ株式会社	ファイザー株式会社	MSD 株式会社	グラクソ・スミスクライ ン株式会社	中外製薬株式会社	ギリアド・サイエンシズ 株式会社
効能又は 効果	SARS-CoV-2 による感染 症及びその発症抑制	SARS-CoV-2 による感染 症	SARS-CoV-2 による感染 症	SARS-CoV-2 による感染 症	SARS-CoV-2 による感染 症及びその発症抑制	SARS-CoV-2 による感染 症
添付文書 改訂日	—	2022 年 6 月改訂 （第 2 版）	2022 年 6 月改訂 （第 3 版）	2022 年 7 月改訂 （第 6 版）	2022 年 7 月改訂 （第 4 版）	2022 年 3 月改訂 （第 6 版）

貯 法：室温保存
有効期間：1年

抗ウイルス剤

ニルマトレルビル錠/リトナビル錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

パキロビッド[®]パック

Paxlovid[®]PACK

承認番号	30400AMX00026
販売開始	2022年2月

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を投与中の患者：アンピロキシカム、ピロキシカム、エレクトリプタン臭化水素酸塩、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、アミオダロン塩酸塩、ペプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、リバーロキサパン、リファブチン、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉、ジアゼパム、クロラゼプ酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、リオシグアト、ボリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [10.1参照]

2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 ニルマトレルビル 150mg	1錠中 リトナビル 100mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、三酸化鉄	コポリビドン、モノラウリン酸ソルビタン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、マクロゴール400、ポリソルベート80

3.2 製剤の性状

有効成分	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ニルマトレルビル				PFE 3CL	淡赤色のフィルムコート錠
	長径17.5mm、短径8.5mm、厚さ5.7mm				
リトナビル				2NK	白色～微黄白色のフィルムコート錠
	長径約17mm、短径約9mm、厚さ約6mm				

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えら

れる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1参照]

5.2 重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ニルマトレルビルとして1回300mg及びリトナビルとして1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から6日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1参照]

7.2 中等度の腎機能障害患者（eGFR〔推算糸球体ろ過量〕30mL/min以上60mL/min未満）には、ニルマトレルビルとして1回150mg及びリトナビルとして1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与すること。重度の腎機能障害患者（eGFR 30mL/min未満）への投与は推奨しない。[9.2.2、9.2.3、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意

本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服薬中のすべての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること。[10.、16.7.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HIV感染患者

(1) 本剤はリトナビルを含むため、未治療又はコントロール不良のHIV感染患者に投与した場合、HIVプロテアーゼ阻害剤に対する耐性が生じる可能性がある。

(2) リトナビル又はコビススタットを含む抗HIV療法と本剤を併用する場合、リトナビルの用量調節は不要である。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

ニルマトレルビルを減量して投与すること。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、14.1.1、14.2.1、16.6.1参照]

9.2.3 重度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

投与は推奨しない。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するが、臨床推奨用量は検討されていない。[7.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

リトナビルは主に肝臓で代謝されるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。また、トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギにニルマトレルビルを投与した実験において、臨床曝露量（AUC）の10倍に相当する用量で胎児体重の減少が認められている。また、妊娠ラットにリトナビルを投与した実験において、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ニルマトレルビルのヒト乳汁への移行性については不明であるが、リトナビルはヒト乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤はCYP3Aを強く阻害する。また、ニルマトレルビル及びリトナビルはCYP3Aの基質である。他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。[8.、16.7.1、16.7.2参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンピロキシカム (フルカム) ピロキシカム (バキソ、フェルデン) エレクトリプタン臭化水素酸塩 (レルパックス) アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン (レザルタス配合錠) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リパーロキサパン (イグザレト) リファブチン (ミコプティン) プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツーダ) ビモジド エルゴタミン酒石酸塩・無水 カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (バルタン) シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ) タダラフィル (アドシルカ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) ロミタビドメシル酸塩 (ジャクスタビッド) [2.2参照]	不整脈、血液障害、血管収縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期） (ベネクレクスタ) [2.2参照]	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期に本剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) クロラゼパ酸二カリウム (メンドン) エスタゾラム (ユーロジン) フルラゼパム塩酸塩 (ダルメート) トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム、ミダフレッサ) [2.2参照]	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静薬及び抗不安薬の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
リオシグアト (アデムバス) [2.2参照]	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクロームP450阻害作用及びトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。
ボリコナゾール (ブイフェンド) [2.2参照]	ボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている。
アバルタミド (アーリーダ) [2.2参照]	アバルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、アバルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意すること。	本剤がCYP3Aによるこれらの薬剤の代謝を競合的に阻害するため。 また、これらの薬剤がCYP3Aを誘導するため。
カルバマゼピン (テグレートール) [2.2、16.7.2参照]	カルバマゼピンの血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	
フェノバルビタール (フェノバル) フェニトイン (ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.2参照]	抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの濃度が低下するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル フェentanilクエン酸塩 リドカイン リドカイン塩酸塩 ダサチニブ水和物 ゲフィチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬： ビンブラスチン硫酸塩 ビンクリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 エベロリムス ケトコナゾール* イトラコナゾール ミコナゾール コルヒチン クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 プロモクリプテンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬： アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニトレンジピン ニルバジピン ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シクロスポリン タクロリムス水和物 サルメテロールキシナホ酸塩 シルデナフィルクエン酸塩（バイアグラ） タダラフィル （シアリス、ザルティア） アルブラゾラム デキサメタゾン キニーネ [2,3,9,2,1,9,3,1,16,7,2参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、充分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド トリアムシノロンアセトニド	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤との併用において、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	
イブルチニブ エンコラフェニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、これら薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
ベネトクラクス 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〉	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期又は急性骨髄性白血病に対してベネトクラクス投与中に本剤を併用した場合、ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるため、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回なINRのモニタリングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルコナゾール ホスフルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。	機序不明
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。
ロベラミド塩酸塩	ロベラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アフマチニブマレイン酸塩	アフマチニブの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤はアフマチニブと同時かアフマチニブ投与後に投与すること。	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のBCRP阻害作用が関与している可能性がある。
グレカプレビル水和物・ビブレンタスビル	グレカプレビル及びビブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のP-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるため、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	本剤がCYP3Aにおけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エトラビルン	エトラビルンの血中濃度が低下したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
その他のHIVプロテアーゼ阻害薬： アタザナビル硫酸塩等	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	

※経口剤は国内未販売

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

* 11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
* 過敏症			蕁麻疹、そう痒症、紅斑、咽喉絞扼感、血管性浮腫
神経系障害	味覚不全	浮動性めまい	
血管障害			高血圧
胃腸障害	下痢・軟便	悪心、嘔吐、消化不良、胃食道逆流性疾患	
肝胆道系障害		ALT上昇、AST上昇	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 シート1枚には通常用法・用量の1日分（朝及び夕方方の2回分）のニルマトレルビル錠（計4錠）及びリトナビル錠（計2錠）が含まれる。中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量が処方された場合、朝及び夕方方の服用分それぞれから、ニルマトレルビル錠2錠のうち1錠を取り除き、取り除いた箇所に専用のシールを貼り付けて交付すること。[9.2.2参照]

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 シート1枚には1日分（朝及び夕方方の2回分）が含まれるため、1回に服用すべき錠剤を患者に指導すること。また、中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量が処方された患者にはシートから不要な錠剤が除かれていることを説明すること。[9.2.2参照]

14.2.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

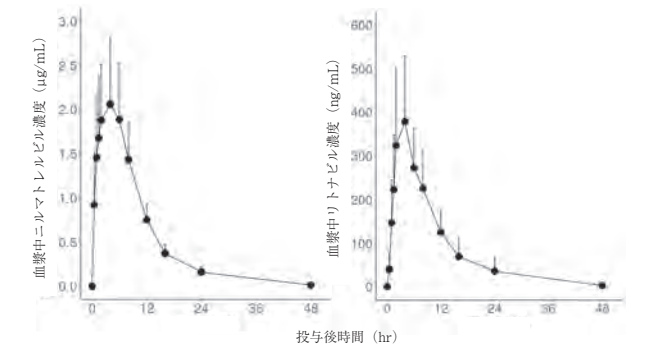
16.1.1 単回投与

健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ並びに血漿中濃度推移を以下に示す²⁾（外国人データ）。

健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		
ニルマトレルビル	C _{max} （μg/mL）	2.21（33）
	AUC _{inf} （μg・hr/mL）	23.01（23）
	T _{max} （hr）	3.00（1.02-6.00）
	t _{1/2} （hr）	6.05±1.79
リトナビル	C _{max} （ng/mL）	359.3（46）
	AUC _{inf} （ng・hr/mL）	3599（47）
	T _{max} （hr）	3.98（1.48-4.20）
	t _{1/2} （hr）	6.15±2.24

n=12
T_{max}: 中央値（範囲）、t_{1/2}: 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ: 幾何平均値（CV%）



健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの血漿中濃度推移（n=12，算術平均値+標準偏差）

16.1.2 反復投与

ニルマトレルビル75、250又は500mgをリトナビル併用下（1回100mgを1日2回）で1日2回反復経口投与したところ³⁾、ニルマトレルビルの血漿中濃度は2日目までに定常状態に到達し、単回投与時に比べAUC_{tau}及びC_{max}は約2倍に増加した³⁾（日本人及び外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

高脂肪食摂取後にニルマトレルビル250mg（経口懸濁液）をリトナビル100mg併用下で単回経口投与したとき³⁾、空腹時投与と比較してニルマトレルビルのC_{max}の平均値は約15%、AUC_{last}の平均値は約1.6%増加した⁴⁾（外国人データ）。なお、この評価に用いた懸濁液と市販用製剤であるニルマトレルビル150mg錠剤との生物学的同等性は確認されていない。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

16.3 分布

ニルマトレルビルのヒト血漿蛋白結合率は約69%であった⁵⁾（*in vitro*）。リトナビルは、0.01～30.0 μg/mLの濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合した。リトナビル2 μg/mLにおけるヒト血液中の血球移行率は11.4%であった¹⁾（*in vitro*）。

健康成人にニルマトレルビル300mg（経口懸濁液）をリトナビル100mg併用下で1日2回3日間反復経口投与したときのV_z/Fの平均値は、ニルマトレルビルは104.7L、リトナビルは112.4Lであった⁶⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

*In vitro*試験から、リトナビル非併用下ではニルマトレルビルは主にCYP3A4で代謝されることが示唆された⁵⁾。ニルマトレルビルをリトナビルと併用投与したとき、ニルマトレルビルの代謝が阻害される。健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル（1回100mgを1日2回）併用下で単回経口投与したとき、血漿中に認められた薬物関連物質はニルマトレルビルの未変化体のみであった。なお、尿及び糞中には酸化代謝物がわずかに認められた⁷⁾（外国人データ）。ヒト肝ミクロソームを用いた試験で、リトナビルは58.7%～60.4%が代謝され、主に3種類の酸化代謝物を生成することが示された。また、リトナビルの代謝には主にCYP3A及びCYP2D6が関与することが示された⁸⁾（*in vitro*）。健康被験者に¹⁴C標識リトナビルのカプセル剤を単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に4種類の酸化代謝物が確認された¹⁾。

16.5 排泄

リトナビルを併用したときのニルマトレルビルの主な消失経路は腎排泄であり、ニルマトレルビル300mg（経口懸濁液）をリトナビル100mg（1回100mgを1日2回）併用下で単回経口投与したとき、糞及び尿中からそれぞれ投与量の約35.3%及び49.6%の薬物関連物質が確認された。排泄中の主要な薬物関連物質はニルマトレルビル未変化体であり、加水分解に起因する少量の代謝物が認められた⁷⁾（外国人データ）。健康被験者に¹⁴C標識リトナビルのカプセル剤600mgを単回経口投与したとき、投与後148時間までに、投与した放射能の86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄された。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排泄された¹⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（eGFR 60mL/min以上90mL/min未満）、中等度（eGFR 30mL/min以上60mL/min未満）及び重度（eGFR 30mL/min未満）の腎機能障害患者にニルマトレルビル100mgをリトナビル100mg併用下（ニルマトレルビルの投与前12時間、投与時、投与後12時間及び24時間に投与）で単回経口投与したとき³⁾、正常な腎機能を有する被験者と比較して、ニルマトレルビルのC_{max}及びAUC_{inf}の調整済み幾何平均値は、軽度の腎機能障害患者では30%及び24%、中等度の腎機能障害患者では38%及び87%、重度の腎機能障害患者では48%及び204%高かった⁹⁾（外国人データ）。[7.2、9.2.2、9.2.3参照]

腎機能障害がニルマトレルビルの薬物動態に及ぼす影響

	正常な腎機能 (n=10)	軽度腎機能障害 (n=8)	中等度腎機能障害 (n=8)	重度腎機能障害 (n=8)
C _{max} （μg/mL）	1.60（31）	2.08（29）	2.21（17）	2.37（38）
AUC _{inf} （μg・hr/mL）	14.46（20）	17.91（30）	27.11（27）	44.04（33）
T _{max} （hr）	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-3.0）	2.50（1.0-6.0）	3.0（1.0-6.1）
t _{1/2} （hr）	7.73±1.82	6.60±1.53	9.95±3.42	13.37±3.32

T_{max}: 中央値（範囲）、t_{1/2}: 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ: 幾何平均値（CV%）

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）にニルマトレルビル100mgをリトナビル100mg併用下（ニルマトレルビルの投与前12時間、投与時、投与後12時間及び24時間に投与）で単回経口投与したとき³⁾、ニルマトレルビルの曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同様であった¹⁰⁾（外国人データ）。

肝機能障害がニルマトレルビルの薬物動態に及ぼす影響

	正常な肝機能 (n=8)	中等度肝機能障害 (n=8)
C _{max} （μg/mL）	1.89（20）	1.92（48）
AUC _{inf} （μg・hr/mL）	15.24（36）	15.06（43）
T _{max} （hr）	2.0（0.6-2.1）	1.5（1.0-2.0）
t _{1/2} （hr）	7.21±2.10	5.45±1.57

T_{max}: 中央値（範囲）、t_{1/2}: 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ: 幾何平均値（CV%）

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

16.6.3 小児患者

18歳未満の小児を対象にニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態は評価していない。

成人の母集団薬物動態モデル及び小児の体重分布を用いて、12歳以上かつ体重40kg以上の小児患者に対して推奨用法・用量で本剤を投与したときの定常状態時の血漿中ニルマトレルビルの曝露量を推定したところ、成人で認められた血漿中ニルマトレルビルの曝露量と概ね同程度になると推定された¹⁰⁾。[9.7参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

ニルマトレルビル：P-gpの基質である。また、CYP3A4を可逆的及び時間依存的に阻害し、P-gpを阻害する⁵⁾。
リトナビル：CYP3Aと特に強い親和性を示し⁸⁾、CYP3Aで酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害する。グルクロン酸抱合を促進し、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19を誘導することがわかっている。併用薬剤の血中濃度を低下させ、薬効が減弱する場合には併用薬剤の用量調節が必要となる可能性がある¹⁾。[8.、10. 参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

ニルマトレルビルをリトナビル併用下でイトラコナゾール（CYP3A阻害薬）又はカルバマゼピン（CYP3A誘導薬）と併用投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルのC_{max}及びAUCに対する影響を評価した結果を以下に示す^{2, 6)}（外国人データ）。[10.、10.1、10.2参照]

カルバマゼピン又はイトラコナゾールがニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態に及ぼす影響

	投与量		n	薬物動態パラメータの比 ^{a)} (%) (併用投与／単剤投与) (90%信頼区間)			
	併用薬	併用薬		ニルマトレルビル		リトナビル	
		ニルマトレルビル／リトナビル		C _{max}	AUC ^{b)}	C _{max}	AUC ^{b)}
カルバマゼピン ^{c)}	300mg 1日2回 (16回投与)	300mg/100mg 単回投与	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)	25.59 (18.76, 34.91)	16.57 (13.32, 20.60)
イトラコナゾール	200mg 1日1回 (8回投与)	300mg/100mg 1日2回 (5回投与)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)	NC	NC

a) 影響がない場合は100 (%)
b) カルバマゼピン：AUC=AUC_{inf}、イトラコナゾール：AUC=AUC₀₋₂₄
c) カルバマゼピンは投与開始8日目から15日目まで1日2回300mgまで増量（1日目～3日目は100mgを1日2回投与、4日目～7日目は200mgを1日2回投与）
NC：算出していない

注）本剤の承認された用法及び用量は、ニルマトレルビル300mg及びリトナビル100mgを同時に1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 [C4671005（EPIC-HR）試験]

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、ニルマトレルビル300mg及びリトナビル100mgを併用で1日2回5日間投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は無作為化28日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のイベントが認められた被験者の割合とした。主要な解析である中間解析（2021年10月26日データカットオフ）では1361例（日本人1例）が無作為化され、主要評価項目（mITT集団）の結果は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.8%（3/389例）並びにプラセボ群7.0%（27/385例）であり、割合の群間差は-6.317% [95%信頼区間：-9.041, -3.593]であった（表1）。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院3/389例（0.8%）、死亡0/389例（0%）であり、プラセボ群で入院27/385例（7.0%）、死亡7/385例（1.8%）であった。なお、無作為化されたすべての被験者2246例（日本人6例）における補足的な解析での主要評価項目（mITT集団）の結果は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.7%（5/697例）並びにプラセボ群6.5%（44/682例）であり、割合の群間差は-5.807% [95%信頼区間：-7.777, -3.837]であった（表1）。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院5/697例（0.7%）、死亡0/697例（0%）であり、プラセボ群で入院44/682例（6.5%）、死亡9/682例（1.3%）であった。

表1 主要評価項目の結果
中間解析結果

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群	プラセボ群
mITT集団	イベント発現割合	0.8% (3/389例)	7.0% (27/385例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-6.317% [-9.041%, -3.593%]	
	p値 ^{a) b) c)}	<0.0001	
mITT1集団	イベント発現割合	1.0% (6/607例)	6.7% (41/612例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.765% [-7.917%, -3.613%]	
mITT2集団	イベント発現割合	1.1% (7/661例)	6.4% (43/669例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.425% [-7.460%, -3.390%]	

中間解析の後に実施した、無作為化されたすべての被験者での解析結果

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群	プラセボ群
mITT集団	イベント発現割合	0.717% (5/697例)	6.452% (44/682例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.807% [-7.777%, -3.837%]	
	p値 ^{a) b) d)}	<0.0001	
mITT1集団	イベント発現割合	0.770% (8/1039例)	6.310% (66/1046例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.619% [-7.207%, -4.031%]	
mITT2集団	イベント発現割合	0.812% (9/1109例)	6.099% (68/1115例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.363% [-6.884%, -3.842%]	

a) 無作為化34日目のVisitにおいて、無作為化28日目の評価を完了した場合は最終Visit時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとした。
b) 群間差はKaplan-Meier法により推定したイベント発現割合より算出し、分散はGreenwoodの公式に基づき算出した。信頼区間は正規近似法により算出した。
c) Wald検定。有意水準両側0.2%、試験全体の有意水準は両側5%とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いた。
d) Wald検定
mITT集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、SARS-CoV-2による感染症の症状発現から3日以内に治験薬が投与された被験者
mITT1集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない被験者
mITT2集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある*被験者
※中間解析時点のみ、各解析対象集団の定義に「ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある」を含めた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 主な選択・除外基準

選択基準	1.SARS-CoV-2陽性（無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認） 2.SARS-CoV-2による感染症の症状 ^{a)} 発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状 ^{a)} が1つ以上認められる 3.次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも1つ有する ・60歳以上 ・BMI 25kg/m ² 超 ・喫煙者（過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある） ・免疫抑制疾患 ^{b)} 又は免疫抑制剤の継続投与 ^{c)} ・慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ） ・高血圧の診断を受けている ・心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する） ・1型又は2型糖尿病 ・慢性腎臓病 ・鎌状赤血球症 ・神経発達障害（脳性麻痺、ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等） ・限局性皮膚がんを除く活動性のがん ・医療技術への依存（SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法）等
除外基準	1.SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある 2.入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される 3.現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある 4.活動性の肝疾患（慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く）の既往歴を有する 5.透析中又は中等度から重度の腎機能障害（スクリーニング前6カ月以内の血清クレアチニン値に基づくCKD-EPI式で算出されたeGFRが45mL/min/1.73m ² 未満）を有する 6.ウイルス量が400copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用しているHIV感染症患者 7.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する又は無作為化34日目より前に接種を受けることが予想されている 8.無作為化前24時間以内の酸素飽和度が92%未満（安静時、室内気） ^{d)}

a) 咳、息切れ又は呼吸困難、発熱（38℃超）又は熱っぽさ等、悪寒又は震え、疲労、筋肉又は体の痛み、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、咽頭痛、鼻詰まり又は鼻水
b) 骨髄移植、臓器移植、原発性免疫不全症、CD4陽性細胞数が200/μL未満かつウイルス量が400copies/mL未満のHIV感染症患者等
c) 試験組入れ前30日以内に14日以上連続でプレドニゾン20mg/日以上に相当するコルチコステロイドの投与、試験組入れ前90日以内に生物製剤（インフリキシマブ、ウスティキマブ等）若しくは免疫調節薬（メトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン等）の投与、又はがん化学療法を受けた場合
d) 肺に基礎疾患を有し、長期的に酸素投与を受けている場合は、日常的に受けている在宅酸素療法下における値

中間解析時点の副作用発現頻度は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で7.3%（49/672例）であり、主な副作用は、味覚不全（3.7%、25/672例）及び下痢（1.9%、13/672例）であった¹¹⁾。[5.1、7.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニルマトレルビルはSARS-CoV-2のメインプロテアーゼ（Mpro：3CLプロテアーゼ又はnsp5とも呼ばれる）を阻害し（IC₅₀=19.2nmol/L）、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルス複製を抑制する。
リトナビルは検討した最高濃度（3μmol/L）までSARS-CoV-2に対して抗ウイルス活性を示さなかった。リトナビルはニルマトレルビルのCYP3Aによる代謝を阻害し、血漿中濃度を増加させる。

18.2 *In vitro*抗ウイルス活性

ニルマトレルビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）に対して抗ウイルス活性を示した（dNHBE細胞^(注)：EC₅₀ 61.8nmol/L）。
ニルマトレルビルはSARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）及び変異株であるalpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）及びlambda株（C.37系統）に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀値はそれぞれ71.2、170、217、204、82.2及び93nmol/Lであった（Vero E6-TMPRSS2細胞）。また、ニルマトレルビルはSARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）及び変異株であるomicron株（B.1.1.529系統）に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀値はそれぞれ38及び23nmol/Lであった（Vero E6-TMPRSS2細胞）。
注）分化正常ヒト気管支上皮細胞

18.3 *In vivo*抗ウイルス活性

ニルマトレルビルは、マウス馴化株であるSARS-CoV-2-MA10株を感染させたマウスにおいて、肺のウイルス力価の減少、感染に伴う体重減少の抑制、肺の病態の改善が認められた。

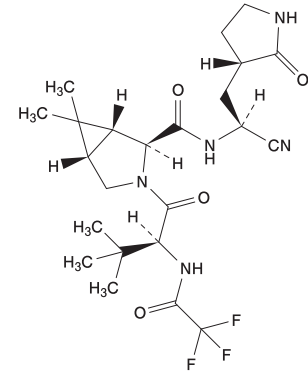
18.4 薬剤耐性

他のコロナウイルスであるマウス肝炎ウイルス（MHV）を用いた耐性誘導試験では、ニルマトレルビル濃度を漸増しながら10回継代培養した結果、MHV-3CLプロテアーゼに5つの変異（P55L、S144A、T129M、T50K及びP15A）が認められ、これらの変異を有するMHVに対するニルマトレルビルの抗ウイルス活性は4.4～4.9倍低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ニルマトレルビル

一般的名称：ニルマトレルビル（Nirmatrelvir）
化学名：（1*R*,2*S*,5*S*）-*N*-[(1*S*)-1-Cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl]-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide
分子式：C₂₃H₃₂F₃N₅O₄
分子量：499.53
性状：白色～僅かに着色した粉末である。
化学構造式：

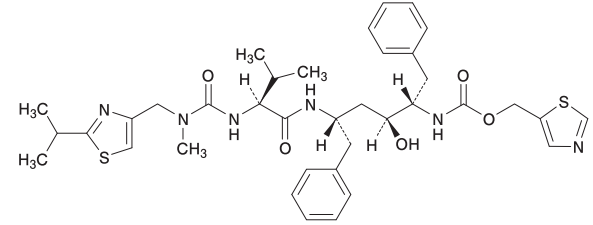


分配係数（logP）：0.845（予測値）

19.2 リトナビル

一般的名称：リトナビル（Ritonavir）
化学名：5-Thiazolylmethyl[(*aS*)-*a*-(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate
分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂
分子量：720.94
性状：白色～淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

化学構造式：



21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
21.3 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して7ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要があると認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

30錠 [ニルマトレルビル錠：4錠及びリトナビル錠：2錠（PTP）×5]

23. 主要文献

- 1) ノービー錠 100mg 添付文書（2021年6月改訂）。アッヴィ合同会社
2) Section 6.3.4 Study 1014 - Carbamazepine DDI, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
3) Section 6.3.2.2.2 Part 2: MAD, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
4) Section 6.3.2.2.1 Part 1: SAD, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
5) Section 6.1.1.4 Pharmacokinetics, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
6) Section 11.1 Pharmacokinetic Results, Clinical Study Report for C4671015. Pfizer Inc. November 2021
7) Section 6.3.2.2.4 Part 4: Metabolism & Excretion, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
8) Kumar, G. N., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 277: 423-431
9) Section 6.3.3 Study 1011 - Renal Impairment Study, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
10) Section 12.3 Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for PAXLOVID™. Pfizer Inc. December 2021
11) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



貯法：室温保存
有効期間：24箇月

抗ウイルス剤

承認番号	30300AMX00467000
販売開始	2021年12月

モルヌピラビルカプセル

ラゲブリオ® カプセル200mg

LAGEVRIO® Capsules 200mg

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代話者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg
有効成分	モルヌピラビル
分量	モルヌピラビルとして200mg
添加剤	内容物：ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、三二酸化鉄、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg
剤形・色調	硬カプセル剤 赤茶色不透明
識別コード	なし
形状	
号数	0
長径 (mm)	21.7
短径 (mm)	7.64
カプセル内容物の質量 (mg)	285.7

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1 参照]
- 5.2 重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、18歳以上の患者には、モルヌピラビルとして1回800mgを1日2回、5日間経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から6日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[2.2、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎児毒性が報告されている。妊娠ラットの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、N-ヒドロキシシチジン（NHC）の臨床曝露量の8倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊娠ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHCの臨床曝露量の18倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物において、モルヌピラビルの乳汁移行試験は実施しておらず、ヒト乳汁中への移行の有無及び乳汁産生への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

** 11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

** 11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐	
神経系障害	浮動性めまい、頭痛		
** 皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	中毒性皮疹、紅斑
** 過敏症			血管性浮腫

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 モルヌピラビル及びNHCの細菌を用いた変異原性試験の結果は陽性であった。しかし、げっ歯類を用いた2種の変異原性試験（Pig-a試験及びBig Blue®トランスジェニック動物を用いたcII遺伝子座における試験）を実施した結果、変異原性は認められなかった。In vitro小核試験及びラットを用いた小核試験の結果は陰性であった。

15.2.2 3ヵ月間投与毒性試験において、NHCのAUCに基づく臨床曝露量の5.4倍に相当する用量の投与で急速に成長しているラットの大腿骨及び脛骨に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。同様の変化は、ラットの1ヵ月間投与試験（曝露量は上記試験と同程度）並びにマウス（臨床曝露量の19倍までを1ヵ月間投与）及びイヌ（臨床曝露量の1.6倍までを14日間投与）の試験では認められていない。

15.2.3 イヌにNHCの臨床曝露量の0.4倍以上に相当する用量を投与した際に回復性のある骨髄毒性（すべての造血系細胞に影響）が認められた。モルヌピラビルを7日間投与した際に循環血の血球系細胞数及び血小板数に軽度の減少がみられ、14日間の投与で循環血により重度の変化がみられた。同様の変化は他の動物種では認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

モルヌピラビルはNHCのプロドラッグであり、全身循環へ到達する前に主要代謝物であるNHCへ加水分解され細胞内に取り込まれた後、活性型であるリボヌクレオシド三リン酸化体（NHC-TP）にリン酸化される。

(1) 単回投与

健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中濃度推移を図1に、血漿中薬物動態パラメータを表1に示す。モルヌピラビル50～1600mgの範囲で、NHCのC_{max}及びAUCは概して用量に比例して増加した（外国人データ）。

図1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

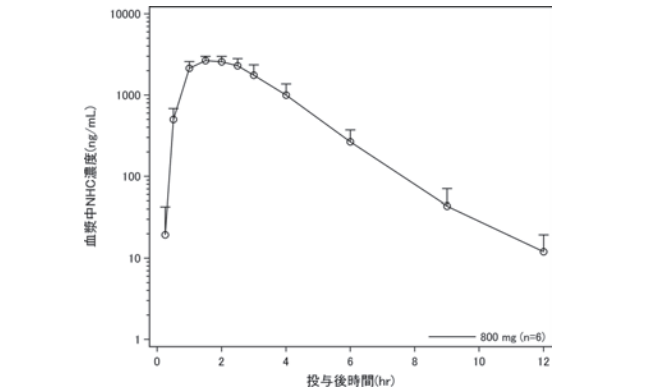


表1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T _{max} [†] (hr)	C _{max} [‡] (ng/mL)	AUC _{0-12hr} [‡] (ng・hr/mL)
6	1.75 (1.50-2.50)	2770 (13.3)	8190 (21.5)

† 中央値（範囲）

‡ 幾何平均（変動係数%）

(2) 反復投与

健康成人にモルヌピラビル800mgを12時間ごとに反復経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータは表2のとおりであった。1日2回の反復経口投与で得られたNHCのAUC_{0-12hr}の累積係数（1.09）に基づく有効半減期は3.3時間であった（外国人データ）。

表2 健康成人にモルヌピラビル800mgを12時間ごとに反復経口投与した際の定常状態におけるNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T _{max} [†] (hr)	C _{max} [‡] (ng/mL)	AUC _{0-12hr} [‡] (ng・hr/mL)
5	1.50 (1.00-2.02)	2970 (16.8)	8330 (17.9)

† 中央値（範囲）

‡ 幾何平均（変動係数%）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にモルヌピラビル200mgを単回経口投与^{注1)}した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べてNHCのC_{max}は35%減少し、AUCは両条件下で同程度であった（外国人データ）。本剤は、食事とは関係なく投与可能である。

16.3 分布

NHCのヒト血漿蛋白に対する結合率は0%であった（*in vitro*データ）。

16.4 代謝

モルヌピラビルはNHCのプロドラッグであり、全身循環へ到達する前に主要代謝物であるNHCへ加水分解される。NHCは内因性ピリミジンの代謝と同じ経路でウリジン及びシチジンへ代謝され、消失する。

16.5 排泄

健康成人にモルヌピラビル800mgを1日2回5.5日間反復経口投与^{注2)}した際、NHCの尿中排泄率は3%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

モルヌピラビル及びNHCの主要な消失経路は腎排泄ではないため、腎機能障害がこれらの排泄に影響を及ぼす可能性は低い。母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害がNHCの薬物動態に及ぼす意味のある影響はみられなかった（外国人データ）。重度腎機能障害患者（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）又は透析を必要とする患者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。非臨床試験の結果、NHCの主要な消失経路は肝代謝ではないと考えられた。また、モルヌピラビルは主に消化管及び肝臓でNHCへ代謝される一方、モルヌピラビルの加水分解に必要な代謝酵素は広範な組織に分布しているため、肝機能障害がモルヌピラビル及びNHCの曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析の結果、高齢者におけるNHCの薬物動態は若年者と同様であった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験成績

モルヌピラビル及びNHCは主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質ではない。また、モルヌピラビル及びNHCは主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用又は誘導作用を示さなかった。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1回800mgを1日2回5日間経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験【MOVE-OUT（002）試験】

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、モルヌピラビルの有効性、安全性等評価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を実施した。主要評価項目は、無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡した被験者の割合とした。第Ⅲ相パートでは、モルヌピラビル800mgを1日2回（12時間ごと）5日間経口投与した。主要な解析である中間解析では775例が無作為割り付けられ、無作為化29日目までの追跡を完了した時点（日本人被験者は含まれなかった）での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800mg群7.3%（28/385例）及びプラセボ群14.1%（53/377例）であり、割合の群間差は-6.8%（95%信頼区間：-11.3, -2.4）であった（表1）。なお、無作為割り付けされた1433例（日本人被験者8例を含む）全例における補足的な解析での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800mg群6.8%（48/709例）及びプラセボ群9.7%（68/699例）であり、割合の群間差は-3.0%（95%信頼区間：-5.9, -0.1）であった。内訳は、モルヌピラビル800mg群で入院48/709例（6.8%）、死亡1/709例（0.1%）であり、プラセボ群で入院67/699例（9.6%）、死亡9/699例（1.3%）、不明1/699例（0.1%）であった。

表1 中間解析の主要評価項目の結果（Modified Intent-To-Treat集団）

	モルヌピラビル 800mg群 (385例) 例数 (%)	プラセボ群 (377例) 例数 (%)	割合の群間差 [†] (95%信頼区間)	P値 ^{†‡}
無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡 [§]	28 (7.3%)	53 (14.1%)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
入院	28 (7.3%)	52 (13.8%)		
死亡	0 (0%)	8 (2.1%)		
不明	0 (0%)	1 (0.3%)		

† SARS-CoV-2による感染症の症状発現から無作為割り付け日までの期間（3日間以下／3日間超）を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法。試験全体の有意水準は片側2.5%で、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてGamma family型（ $\gamma=-1$ ）の消費関数を用いた（有意水準片側0.0092）。

‡ 片側P値。

§ 病院又は急性期治療施設（例、救急救命室）において24時間以上の急性期治療を行った場合と定義した。

|| 無作為化29日目の状況が不明な被験者は、有効性解析において、入院又は死亡としてカウントされた。

注：無作為化29日目までに死亡したすべての症例は、入院後の死亡であった。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 第Ⅲ相パートの主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2陽性（無作為割付け前5日以内に採取した検体を用いたPCR検査等により確認）。 2. SARS-CoV-2による感染症の症状^{a)} 発現が無作為割付け前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症に関連する症状^{b)} が1つ以上認められる。 3. 以下の定義における、軽症患者又は中等症患者。 SARS-CoV-2による感染症の重症度の判定に用いられた定義は以下のとおり。 【軽症】①及び②を満たす ①次のすべてが認められる 呼吸数が20回／分未満、心拍数が90回／分未満、SpO₂が93%超^{c)} ②次のいずれも認められない 安静時又は労作時の息切れ、呼吸不全^{d)}、ショック状態、多臓器機能不全 【中等症】①～③をすべて満たす ①次のうち、1つ以上が認められる 労作時の息切れ、呼吸数が20回／分以上30回／分未満、心拍数が90回／分以上125回／分未満 ②次のうち、いずれかが認められる - SpO₂が93%超^{c)} - SpO₂に関わらず、SARS-CoV-2による感染症のために4L/min以下の酸素投与を要する ③次のいずれも認められない 安静時の息切れ、呼吸不全^{d)}、ショック状態、多臓器機能不全 4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を1つ以上有する。 61歳以上 - 活動性のがん（免疫抑制又は高い死亡率を伴わないがんは除く） - 慢性腎臓病 - 慢性閉塞性肺疾患 - 肥満（BMI 30kg/m²以上） - 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症） - 糖尿病
除外基準	1. 入院中又は無作為割付け後48時間以内にSARS-CoV-2による感染症のために入院が必要となることが予想される。 2. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンを無作為割付け前に接種した、又は無作為化29日目までに接種を予定している。 3. 本試験への組入れ理由となった今回のSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体による治療歴を有する。

- a) 具体的な症状の規定なし
- b) 咳、咽頭痛、鼻閉、鼻水、労作時の息切れ又は呼吸困難、筋肉又は体の痛み、疲労、発熱（38.0℃超）、悪寒、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、嗅覚消失、味覚消失
- c) 室内気又はSARS-CoV-2による感染症以外の理由で酸素投与されておりSARS-CoV-2による感染症の症状発現以降に酸素量が増量されていない状態における数値
- d) 次の①～④を1つ以上要する場合：①気管内挿管及び人工呼吸器、②鼻カニューレを用いた高流量酸素療法（流量20L/min超、酸素割合0.5以上）、③非侵襲的陽圧換気、④ECMO

副作用発現頻度は、モルヌピラビル800mg群で12.4%（48/386例）であり、主な副作用（発現割合1%以上）は、下痢3.1%（12/386例）、悪心2.3%（9/386例）、浮動性めまい1.3%（5/386例）、頭痛1.0%（4/386例）であった。[5.1、7. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モルヌピラビルはプロドラッグであり、NHCに代謝され細胞内に取り込まれた後、活性型であるNHC-TPにリン酸化される。NHC-TPがウイルス由来RNA依存性RNAポリメラーゼによりウイルスRNAに取り込まれた結果、ウイルスゲノムのエラー頻度が増加し、ウイルスの増殖が阻害される^{1)、2)}。

* 18.2 *In vitro*抗ウイルス作用

NHCはVero E6細胞を用いた細胞培養系でSARS-CoV-2（USA-WA1/2020株）に対して抗ウイルス作用を示し、50%有効濃度（EC₅₀値）は0.78～2.03 μmol/Lであった。NHCはSARS-CoV-2の従来株（USA-WA1/2020株）、並びに変異株であるalpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）及びdelta株（B.1.617.2系統）に対して同程度の抗ウイルス作用を示し、EC₅₀値はそれぞれ1.41、1.59、1.77、1.32及び1.68 μmol/Lであった。また、NHCはSARS-CoV-2の従来株（USA-WA1/2020株）並びに変異株であるomicron株（B.1.1.529系統）のBA.1系統及びBA.1.1系統に対して同程度の抗ウイルス作用を示し、EC₅₀の平均値はそれぞれ0.87、1.09及び2.61 μmol/Lであった。

18.3 *In vivo*抗ウイルス作用

SARS-CoV-2感染マウス、ハムスター及びフェレットモデルを用いてモルヌピラビルの抗ウイルス作用を確認した。マウスでは、モルヌピラビルはウイルスを接種した移植ヒト肺組織でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させた。SARS-CoV-2感染フェレットモデルでは、モルヌピラビルは上気道でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させ、同居させたウイルス非接種薬物非投与動物での感染性ウイルス量（感染フェレットから隔離後4日目）は検出限界未満であった。SARS-CoV-2感染シリアンハムスターモデルでは、モルヌピラビルは肺でのウイルスRNA及び感染性ウイルス量を減少させた。感染後に摘出した肺組織の病理組織学的検査で、媒体群と比較してモルヌピラビル群ではSARS-CoV-2のウイルス抗原量の低下及び肺病変の軽減が認められた。

18.4 薬剤耐性

細胞培養系でのSARS-CoV-2のNHCに対する耐性の誘導については検討していない。他のコロナウイルス（MERS-CoV）を用いた耐性誘導試験では、細胞培養系で30回継代した結果、2倍程度の感受性の低下が認められた。この30回継代したMERS-CoVではゲノム全体にランダムに変異が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モルヌピラビル（Molnupiravir）

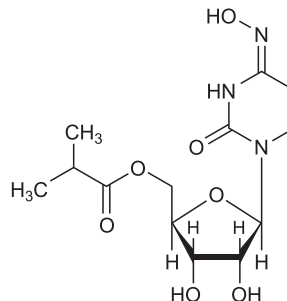
化学名：{(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl)methyl 2-methylpropanoate

分子式：C₁₃H₁₉N₃O₇

分子量：329.31

性状：白色の粉末で、メタノールに溶けやすく、水にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくい。

化学構造式：



21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- 21.3 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して6ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要がある場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

40カプセル〔瓶、バラ〕

23. 主要文献

- 1) Crotty S, et al. Nat Med. 2000 ; 6 : 1375-9.
- 2) Tejero H, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2016 ; 392 : 161-79.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

26.2 プロモーション提携

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

＊ 2022年7月改訂（第6版）
＊ 2022年4月改訂（第5版）

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
87625

貯法：2～8℃で保存
有効期間：18ヵ月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
ソトロピマブ（遺伝子組換え）注

承認番号 30300AMX00434
販売開始 2021年9月

規制区分：
生物由来製品、
処方箋医薬品^注

ゼビュディ点滴静注液500mg

XEVUDY for Intravenous Injection



＊ ＊ omicron株（B.1.1.529/BA.2系統、BA.4系統及びBA.5系統）については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼビュディ点滴静注液500mg
有効成分	1バイアル（8mL）中 ソトロピマブ（遺伝子組換え）500mg ^注
添加剤	L-ヒスチジン 12.08mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 17.2mg 精製白糖 560mg ポリソルベート80 3.2mg L-メチオニン 6.0mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注）注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから500mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	ゼビュディ点滴静注液500mg
剤形・性状	無色～黄色又は褐色澄明の注射液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	0.8～1.2（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1参照]
- 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1参照]
- 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ソトロピマブ（遺伝子組換え）として500mgを単回点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。症状発現から1週間程度までを目安に投与することが望ましい。[17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.参照]

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

Infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、寒寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	1%未満
過敏症	発疹、皮膚反応
胃腸障害	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位疼痛、疼痛
臨床検査	血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST増加、ALP増加、γ-GTP増加、酸素飽和度低下
神経系障害	頭痛、味覚不全
精神障害	不眠症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で用時希釈して使用すること。希釈前に生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ（50mL又は100mL）から8mLをあらかじめ抜き取っておくこと。

14.1.2 患者1人あたり1バイアルを冷蔵庫から取り出し、希釈前に室温で遮光して約15分間静置すること。

- 14.1.3 溶液に粒子や変色がないこと、バイアルに欠陥がないことを目視で確認すること。これらの異常が認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.4 気泡ができないように穏やかにバイアルを数回回転させ、激しく振とうしないこと。
- 14.1.5 バイアルから8mLを取り、点滴バッグへ添加すること。
- 14.1.6 点滴バッグを穏やかに3～5回前後に揺り動かす。点滴バッグの反転は避け、気泡ができないようにすること。
- 14.1.7 本剤は調製後すみやかに点滴静注すること。希釈後の溶液を保存する場合は25℃以下で保存し、6時間以内に投与を完了すること。低温（2～8℃）で保存した場合は、使用時に溶液を室温に戻し、希釈時から24時間以内に投与を完了すること。
- 14.1.8 バイアルの残液は廃棄すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外との適合性は不明である。
- 14.2.2 タンパク質低吸着性の0.2μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用することが望ましい。
- 14.2.3 点滴静注は室温で30分かけて行うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、SARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

16. 薬物動態

* 16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

日本人健康成人にソトロピマブ500mgを30分かけて単回点滴静注した時の血中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す¹⁾。

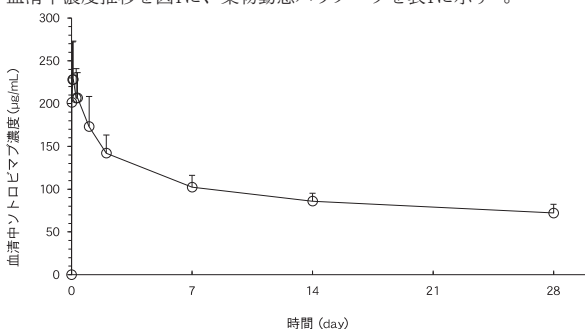


図1 ソトロピマブ500mgを日本人健康成人に単回点滴静注した時の血中濃度推移（平均値＋標準偏差、9例）

表1 ソトロピマブ500mgを日本人健康成人に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	Cmax (μg/mL)	C ₂₈ ^{注1)} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₈ (day・μg/mL)
平均値±標準偏差	242±44	72.2±10.1	2715±309

各9例

注) 投与28日後の血中濃度

16.1.2 SARS-CoV-2による感染症患者

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者にソトロピマブ500mgを1時間かけて単回点滴静注した時の薬物動態パラメータを表2に示す（外国人データ）。

表2 ソトロピマブ500mgをSARS-CoV-2による感染症患者に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

薬物動態パラメータ	Cmax (μg/mL)	C ₂₈ ^{注1)} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₈ ^{注2)} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
平均値±標準偏差	219±100	25.8±8.3	1529±147	49.3±7.3

各9例

注1) 363例

注2) 8例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE試験、214367試験）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、ソトロピマブ500mg又はプラセボを1時間かけて単回点滴静注した。主要評価項目は無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の疾患進行（何らかの疾患の急性期管理のための24時間超の入院、又は理由を問わない死亡と定義）のイベントが認められた被験者の割合とされた。中間解析（2021年3月4日データ

カットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロピマブ群1%（3/291例）及びプラセボ群7%（21/292例）であり、調整相対リスク低下率は85%（97.24%信頼区間：44%，96%）であり、試験は早期有効中止された（p=0.002）²⁾。また、最終解析（2021年4月27日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロピマブ群1%（6/528例）及びプラセボ群6%（30/529例）であり、調整相対リスク低下率は79%（95%信頼区間：50%，91%）であった（p<0.001）³⁾。

表1 ITT集団における主要評価項目の結果

	ソトロピマブ群	プラセボ群
中間解析	1% (3/291例)	7% (21/292例)
調整相対リスク低下率 ^{注1)} 、 ^{注2)}	85% (44%，96%)	
(97.24%信頼区間) ^{注2)}		
p値 ^{注3)}	0.002	
最終解析	1% (6/528例)	6% (30/529例)
調整相対リスク低下率 ^{注1)} 、 ^{注2)}	79% (50%，91%)	
(95%信頼区間) ^{注2)}		
p値	<0.001	

注1) (1－ソトロピマブ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

注2) 投与群、症状発現からの時間、年齢、性別を共変量とした正確ポアソン回帰モデル

注3) 有意水準両側0.02758。試験全体の有意水準は両側0.05とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてHwang-Shih-DeCani（γ=1）型のLan-DeMetsのα消費関数が用いられた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2陽性（組入れ前7日以内に採取された検体を用いたRT-PCR検査、抗原検査等により確認） 2. SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有し、かつ、当該症状発症が組入れ前5日以内 3. 酸素飽和度が94%以上（室内気） 4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する ・55歳以上 ・薬物治療を要する糖尿病 ・肥満（BMI 30kg/m²超） ・慢性腎障害（eGFRが60mL/分/1.73m²未満） ・うっ血性心不全（NYHA心機能分類クラスⅡ以上） ・慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患又は労作時の呼吸困難を伴う肺気腫） ・中等症から重症の喘息（症状コントロールのために吸入ステロイドを要する又は組入れ前1年以内に経口ステロイドが処方されている者）
除外基準	1. 入院中の患者、又は治験責任医師により組入れから24時間以内に入院を要する可能性が高い若しくは7日以内に死亡に至る可能性が高いと判断される患者 2. 重度のSARS-CoV-2による感染症に一致する症状（安静時の息切れ、呼吸窮迫、酸素投与を要すると定義）を有する患者 3. 重度の免疫不全状態の患者 4. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンが無作為化前に接種した患者、又は治験薬投与後4週間以内に接種予定の患者

副作用発現頻度はソトロピマブ群で2%（8/523例）であった。その内訳は、発疹、皮膚反応、悪心、注入部位疼痛、疼痛、血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、酸素飽和度低下、味覚不全、頭痛、不眠症でいずれも1%未満（各1/523例）であった。[5.1、7.参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ソトロピマブは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上のACE2受容体結合部位とは異なる部位に結合し、SARS-CoV-2に対する中和作用を示す。また、*in vitro*において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質を発現する細胞に対し抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性を誘導した。

18.2 *In vitro*における抗ウイルス活性

ソトロピマブはSARS-CoV-2の臨床分離株を用いた試験において、野生型（USA-WA1/2020株）に対して濃度依存的な中和作用を示した（Vero E6細胞：EC50及びEC90の平均値はそれぞれ100.1及び186.3ng/mL）。

SARS-CoV-2の変異株の臨床分離株を用いた試験において、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）及びomicron株（B.1.1.529/BA.1及びBA.1.1系統）に対しても中和作用を示した（Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞：EC50は野生型の0.4～

4.3倍、EC90は野生型の0.6～4.6倍)。一方、omicron株 (B.1.1.529/BA.2系統) に対する中和活性は低下することが示唆された (Vero E6-TMPRSS2細胞: EC50及びEC90の平均値はそれぞれ野生型の15.7及び35.1倍)。

また、alpha株 (B.1.1.7系統)、beta株 (B.1.351系統)、gamma株 (P.1系統)、delta株 (B.1.617.2、AY.1、AY.2及びAY.4.2系統)、B.1.427系統、B.1.429系統、eta株 (B.1.525系統)、iota株 (B.1.526系統)、kappa株 (B.1.617.1系統)、lambda株 (C.37系統)、mu株 (B.1.621系統) 及びomicron株 (B.1.1.529/BA.1及びBA.1.1系統) にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対して中和活性を保持していた (Vero E6細胞: EC50は野生型の0.35～3.3倍)。一方、omicron株 (B.1.1.529/BA.2、BA.2.12.1、BA.3、BA.4及びBA.5系統) にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対する中和活性は低下することが示唆された (Vero E6細胞: EC50はそれぞれ野生型の16、16.6、7.3、21.3及び22.6倍)。[5.3参照]

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

抗体^(注)濃度を漸増させて実施した*in vitro*耐性選択試験において、モノクローナル抗体耐性変異としてE340Aが同定された。ソトロビマブのエピトープに変異を導入したシュードタイプウイルスの試験では、E340、P337及びK356への変異導入により感受性の低下がみられた (中和活性のEC50は野生型の5.13～297倍超)。

注) ソトロビマブのFc領域に3アミノ酸変異が加えられている以外同一の構造の抗体

18.3.2 臨床試験成績 (2021年5月18日データカットオフ)

COMET-ICE試験では、ベースライン後に塩基配列解析が可能であったソトロビマブ群の被験者45例のうち、ベースライン以降にエピトープの変異 [アレル頻度 (%)] が10例 [E340K (≥99.7%): 4例、S359G (12.2%及び8.3%): 2例、A344V (6.2%)、R346G (5.2%)、K356R (7.5%)、C361T (6.0%): 各1例] に検出された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ソトロビマブ (遺伝子組換え)

Sotrovimab (Genetical Recombination)

本 質: ソトロ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438及び444番目のアミノ酸残基は、それぞれLeu及びSerに置換されている。ソトロビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソトロビマブは、457個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖 (λ鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約149,000) である。

分 子 式: C₆₄₉₂H₁₀₀₆₀N₁₇₄₄O₂₀₃₈S₄₀ (糖鎖部分を含まない)

分 子 量: 約149,000

20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

* 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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。

22. 包装

8mL [1バイアル]

* 23. 主要文献

1) 岡正有沙, 他: 感染症学雑誌. 2022; 96: 39-45

2) Gupta A, et al.: N Engl J Med. 2021; 385: 1941-1950

3) Gupta A, et al.: JAMA. 2022; 327: 1236-1246

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007 (9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

貯 法：2～8℃ 保存
有効期間：24箇月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

カシリビマブ（遺伝子組換え）注／イムデビマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、処方箋医薬品^{注1)}

ロナプリーブ® 注射液セット300

ロナプリーブ® 注射液セット1332

RONAPREVE® Injection Set

	注射液セット300	注射液セット1332
承認番号	30300AMX00459	30300AMX00460
販売開始	2021年7月	2021年7月

* * * omicron株（B.1.1.529/BA.2系統、BA.4系統及びBA.5系統）については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。なお、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制については、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討すること。



注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

Roche ロシュ グループ

1. 警告

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロナプリーブ注射液セット300	
有効成分	1バイアル（2.5mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 300mg ^{注2)}	1バイアル（2.5mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 300mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg	1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg
販売名	ロナプリーブ注射液セット1332	
有効成分	1バイアル（11.1mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 1332mg ^{注2)}	1バイアル（11.1mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 1332mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg	1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg

注1) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロナプリーブ注射液セット300	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液	無色～帯褐黄色の液
pH	5.7～6.3	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.5(生理食塩液に対する比)	1.0～1.5(生理食塩液に対する比)
販売名	ロナプリーブ注射液セット1332	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液	無色～帯褐黄色の液

pH	5.7～6.3	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.5(生理食塩液に対する比)	1.0～1.5(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1参照]

5.2 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1.1参照]

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

5.3 以下のすべてを満たす者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[7.3参照]

- ・ SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者、又は無症状のSARS-CoV-2病原体保有者 [17.1.2参照]
- ・ 原則として、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する者
- ・ SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者

〈効能共通〉

5.4 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[7.3、18.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注又は単回皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

7.1 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1参照]

7.2 点滴静注により投与すること。点滴静注による投与が実施できずやむを得ない場合にのみ皮下注射による投与を検討すること。臨床試験において皮下注射による投与時の有効性は確認されていない。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

7.3 本剤の投与が適切と判断された後に速やかに投与すること。[5.3、5.4参照]

7.4 投与後30日目以降の有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 infusion reaction（0.2%）

infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
その他	注射部位反応（紅斑、そう痒、斑状出血、浮腫、疼痛、蕁麻疹等）

発現頻度はCOV-2067試験から集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈用法共通〉

14.1.1 調製前に約20分間室温に放置しておくこと。

14.1.2 調製前に微粒子又は変色がないか目視検査を行うこと。異物、変色、その他異常を認めた場合は、使用しないこと。

14.1.3 11.1mLバイアルには、2回投与分（1回5mL）の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃まで）で最大16時間、又は2～8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。

〈点滴静注〉

14.1.4 表14-1を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩液の点滴バッグに全量を投入すること。

14.1.5 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。

〈皮下注射〉

14.1.6 カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルからそれぞれ別の滅菌シリンジ各2本（計4本）に2.5mLずつ抜き取ること。その際、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤を混ぜないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

〈点滴静注〉

14.2.1 0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液の投与速度は、表14-1における最大投与速度を超えないようにすること。

〈皮下注射〉

14.2.4 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選び、調製した計4本のシリンジを別々の場所に投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は各回の注射部位から少なくとも5cm離すこと。

14.2.5 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mgを調製する場合（点滴静注）

バイアルからの吸引量	必要なバイアル数	日局生理食塩液量	最大投与速度	最小投与時間
カシリビマブ 5mL イムデビマブ 5mL	11.1mLバイアルを各1本又は 2.5mLバイアルを各2本	50mL	180mL/時	20分
		100mL	330mL/時	20分
		150mL	480mL/時	20分
		250mL	520mL/時	30分

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、本剤投与後にSARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）

日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ1200～4000mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータ¹⁾及びそれぞれ600mgを単回皮下注射した際の薬物動態パラメータ²⁾は以下の通りであった。

表16-1 日本人成人被験者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	C _{max} ^{注2)} (mg/L)	C ₂₈ ^{注3)} (mg/L)	AUC ₀₋₂₈ (mg・day/L)	t _{1/2} (day)
カシリ ビマブ	1200	338±44.3	86.9±9.44	4170±524	22.0±2.55
	4000	1130±147	320±81.8	14200±2390	24.3±5.42
イムデ ビマブ	1200	361±25.8	74.9±8.46	3870±449	19.5±1.41
	4000	1140±142	266±68.2	13200±2310	19.3±2.99

各6例、平均値±標準偏差

表16-2 日本人成人被験者におけるカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600mg単回皮下注射時の薬物動態パラメータ

	T _{max} (day)	C _{max} ^{注4)} (mg/L)	C ₂₈ ^{注3)} (mg/L)	AUC ₀₋₂₈ (mg・day/L)	t _{1/2} (day)
カシリ ビマブ	7.08 (7.08-7.10) [6]	64.0±13.9 [6]	37.4±6.81 [6]	1360±285 [6]	27.0±3.67 [5]
イムデ ビマブ	7.08 (3.00-7.09) [6]	62.1±16.0 [6]	32.5±8.07 [6]	1290±329 [6]	24.0±4.67 [6]

平均値±標準偏差 [例数] (T_{max}は、中央値 (最小値-最大値))

(2) 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者

COV-2067試験における18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600～4000mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾ (外国人データ)。

表16-3 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	C _{max} ^{注2)} (mg/L)	C ₂₈ ^{注3)} (mg/L)
カシリビマブ	600	192 ± 80.9 [183]	46.2 ± 22.3 [144]
	1200	331 ± 109 [807]	78.0 ± 28.6 [926]
	4000	1077 ± 323 [631]	255 ± 88.2 [791]
イムデビマブ	600	198 ± 84.8 [196]	38.5 ± 19.7 [144]
	1200	331 ± 114 [846]	63.8 ± 23.9 [926]
	4000	1073 ± 309 [647]	207 ± 74.0 [774]

平均値 ± 標準偏差 [例数]

注1) 点滴静注及び皮下注射いずれにおいても、カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。

注2) 点滴静注直後の血清中濃度

注3) 投与28日後の血清中濃度

注4) 皮下注射後の最高血清中濃度

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈SARS-CoV-2による感染症〉

17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (COV-2067試験)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤単回点滴静注時の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的として、第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。第Ⅲ相パートでは、重症化リスク因子を有し酸素飽和度93% (室内気) 以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、主要評価項目である無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡 (イベント) が認められた被験者の割合を評価した。イベント発現例数は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では7/736例 (1.0%)、プラセボ群では24/748例 (3.2%) であり、リスク減少率は70.4% (95%信頼区間: 31.6%, 87.1%) (Cochran-Mantel-Haenszel検定、p=0.0024) であった³⁾。

表17-1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
mFAS ^{注1)} 集団例数	736例	748例
無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のリスク減少率 ^{注2)}	70.4% (95%信頼区間: 31.6%, 87.1%) (p=0.0024)	
イベント発現例数	7例 (1.0%)	24例 (3.2%)

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2の通りであった。

表17-2 主な選択・除外基準

選択基準	1.SARS-CoV-2陽性 (無作為化前72時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等により確認) 2.SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前7日以内 3.酸素飽和度が93%以上 (室内気) 4.次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する ・50歳以上 ・肥満 (BMI 30kg/m ² 以上) ・心血管疾患 (高血圧を含む) ・慢性肺疾患 (喘息を含む) ・1型又は2型糖尿病 ・慢性腎障害 (透析患者を含む) ・慢性肝疾患 ・免疫抑制状態 (治験責任医師等の判断による。例: 悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与)
除外基準	1.無作為化の前にSARS-CoV-2による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中 (理由を問わず) の患者 2.血清学的検査によりSARS-CoV-2抗体陽性であることが判明している患者 3.無作為化前の72時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等によりSARS-CoV-2陽性である患者 4.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン (承認の有無を問わない) を無作為化前若しくは無作為化時に接種した、又は治験薬投与後90日以内 (米国CDCの推奨期間があれば従う) に接種予定の患者

本試験 (第Ⅲ相パート) では、重篤な有害事象、投与後3日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction、投与後28日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与後28日目までに発現した有害事象で医療機関受診に至った有害事象のみが収集された。有害事象の発現状況は表17-3の通りであった⁴⁾。本剤群で報告された副作用は、infusion reaction 2例 (0.2%) であった。[5.1、7.1参照] なお、グレード分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 等が用いられた。

表17-3 有害事象の発現状況

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
安全性解析集団例数	827例	1843例
重篤な有害事象	9例 (1.1%)	74例 (4.0%)
infusion reaction	2例 (0.2%)	0
過敏症反応	0	1例 (0.1%未満)
医療機関受診に至った有害事象 (SARS-CoV-2による感染症に関連しない) ^{注3)}	0	5例 (0.3%)
医療機関受診に至った有害事象 (SARS-CoV-2による感染症に関連する) ^{注3)}	15例 (1.8%)	47例 (2.6%)

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (COV-2069試験)

家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない12歳以上の被験者を対象に、本剤単回皮下注射時の有効性及び安全性を評価することを目的として、第Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験では、主要評価項目である無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の症状が認められ、かつ症状発現がRT-qPCR

陽性となった検体採取日から14日以内である被験者（イベント）の割合を評価した。

コホートA（ベースラインのRT-qPCRが陰性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では11/753例（1.5%）、プラセボ群では59/752例（7.8%）であり、リスク減少率は81.4%（95%信頼区間：65.3%、90.1%）、オッズ比は0.17（95%信頼区間：0.090、0.332）（ロジスティック回帰分析、 $P<0.0001$ ）であった⁵⁾。コホートB（ベースラインのRT-qPCRが陽性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では29/100例（29.0%）、プラセボ群では44/104例（42.3%）であり、リスク減少率は31.5%（95%信頼区間：0.3%、53.4%）、オッズ比は0.54（95%信頼区間：0.298、0.966）（ロジスティック回帰分析、 $P=0.0380$ ）であった⁵⁾。

表17-4 家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない被験者に対する有効性

	カシリビマブ600mg 及びイムデビマブ 600mg併用投与群	プラセボ群
コホートA		
イベント発現割合	1.5% (11/753例)	7.8% (59/752例)
リスク減少率 ^{注2)}	81.4% (95%信頼区間：65.3%、90.1%)	
オッズ比 ^{注4)}	0.17 (95%信頼区間：0.090、0.332) (P<0.0001)	
コホートB		
イベント発現割合	29.0% (29/100例)	42.3% (44/104例)
リスク減少率 ^{注2)}	31.5% (95%信頼区間：0.3%、53.4%)	
オッズ比 ^{注4)}	0.54 (95%信頼区間：0.298、0.966) (P=0.0380)	

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-5の通りであった。

表17-5 主な選択・除外基準

選択基準	1.家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者（初発例）と同居する無症候の被験者。なお、初発例においてSARS-CoV-2陽性が確認された検体の採取から96時間以内に被験者が無作為化される必要がある 2.無作為化後29日目まで初発例と生活を共にすることが見込まれる 3.既往歴及びスクリーニング時の診察に基づき治験責任医師等により健康であると判断される（慢性かつ安定した症状を有する場合を含む）
除外基準	1.被験者の申告に基づき、SARS-CoV-2のRT-PCR陽性又は血清学的検査陽性であったことがある 2.初発例を除き、SARS-CoV-2感染の既往歴を有する者と同居したことがある又はSARS-CoV-2感染者と同居している 3.SARS-CoV-2による感染症に合致する症状（呼吸器症状に限らない）を有する 4.スクリーニング前6カ月以内にSARS-CoV-2による感染症の症状を伴う呼吸器疾患の既往歴を有する 5.ナーシングホームに入居している 6.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）の接種歴がある

コホートAにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.3%（57/1311例）、プラセボ群2.5%（32/1306例）であった⁶⁾。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデ

ビマブ600mg併用投与群は注射部位反応4.0%（53/1311例）、プラセボ群は注射部位反応1.3%（17/1306例）であった。コホートBにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.5%（7/155例）、プラセボ群4.5%（7/156例）であった⁶⁾。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群は注射部位反応3.9%（6/155例）、プラセボ群はCOVID-19が1.3%（2/156例）であった。[5.3、7.4参照]

注1) mFAS：ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いたSARS-CoV-2のRT-qPCR検査結果が陽性であった患者集団

注2) (1-カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与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

注3) 治験責任医師等により、SARS-CoV-2による感染症に関連する事象であるか否かが判断された。

注4) 治療群、地域（米国、米国以外）、年齢（12歳以上50歳未満、50歳以上）を固定効果としたロジスティック回帰

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カシリビマブ及びイムデビマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている⁷⁾。また、カシリビマブ及びイムデビマブはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して異なる部位を認識する^{8)、9)}。

18.2 変異株に対する効果

*In vitro*における検討において、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）、epsilon株（B.1.427及びB.1.429系統）、iota株（B.1.526系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、lambda株（C.37系統）及びmu株（B.1.621系統）のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異を導入したシュードウイルス粒子に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された（Vero細胞：EC₅₀は野生型もしくはD614G変異の0.60～3.07倍^{10)、11)}。一方でomicron株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1及びBA.4/BA.5系統）のスパイクタンパク質の全配列を導入したシュードウイルス粒子に対する中和活性は低下することが示唆された（Vero細胞：EC₅₀はそれぞれD614G変異の1013倍以上、1461倍以上、325倍、275倍及び201倍¹⁰⁾。[5.4参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カシリビマブ（遺伝子組換え）
(Casirivimab (Genetical Recombination))
(JAN)

分子式：C₆₄₅₄H₉₉₇₆N₁₇₀₄O₂₀₂₄S₄₄

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸残基214個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

一般的名称：イムデビマブ（遺伝子組換え）
(Imdevimab (Genetical Recombination))
(JAN)

分子式：C₆₃₉₆H₉₈₈₂N₁₆₉₄O₂₀₁₈S₄₂

分子量：約147,000

構造式：アミノ酸残基216個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

*21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。
- 21.3 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。

22. 包装

〈ロナプリーブ注射液セット300〉

カシリビマブ製剤2.5mL×1バイアル及び
イムデビマブ製剤2.5mL×1バイアル

〈ロナプリーブ注射液セット1332〉

カシリビマブ製剤11.1mL×1バイアル及び
イムデビマブ製剤11.1mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) JV43180試験及びCOV-2067試験薬物動態結果（2021年7月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 2) JV43180試験薬物動態結果（2021年11月5日承認、CTD2.7.2.2.2）
- 3) COV-2067試験有効性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.4.2）
- 4) COV-2067試験安全性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.5.2）
- 5) COV-2069試験有効性結果（2021年11月5日承認、CTD2.5.4.3）
- 6) COV-2069試験安全性結果（2021年11月5日承認、CTD2.5.5）
- 7) ウイルス中和試験（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.4）
- 8) 低温電子顕微鏡を用いたSARS-CoV-2 RBDへの結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 9) REGN10933及びREGN10987のSARS-CoV-2 RBDに対する競合的結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.3）
- 10) Antiviral Resistance (Section 15) (2022年1月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV[®] (casirivimab and imdevimab))
- 11) REGN10933及びREGN10987のスパイクタンパク質に対する中和試験（2021年7月19日承認、CTD4.2.1.1-5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

抗ウイルス剤

レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品^{注)}**ベクルリー®** 点滴静注用100mg
VEKLURY® for Intravenous Injection

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者****3. 組成・性状****3.1 組成**

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

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

注2) 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

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

注1) 本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液

注2) 100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液（250mL）に溶かした液

4. 効能又は効果**SARS-CoV-2による感染症******5. 効能又は効果に関連する注意**

臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、以下の患者を対象に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1、17.1.2 参照]

- ・酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。
- ・SARS-CoV-2による肺炎を有する患者。

6. 用法及び用量

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

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

なお、総投与期間は10日までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意**7.1 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。[8.2、14.1 参照]******7.2 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。****7.3 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意すること。[9.7、16.6.1 参照]****8. 重要な基本的注意**

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

8.2 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.2 参照]

****8.3** 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.2 腎機能障害患者**

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

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

投与は推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者**

投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1.1、17.1.2 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎尿細管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある2歳未満の小児に対する影響は不明である。[9.2 参照]

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。	レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害する可能性がある。
クロロキン（国内未承認）		

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

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

11.1.2 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。[8.2 参照]

**11.2 その他の副作用

	1%以上4%未満	0.1%以上1%未満
血液およびリンパ系障害		貧血
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢
一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症
臨床検査	ALT増加、AST増加	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛
神経系障害		頭痛、浮動性めまい
精神障害		不眠症
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症、斑状皮疹
血管障害		静脈炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。

14.1.2 バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間攪拌し、2～3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する（濃度5mg/mL）。内容物が溶解しきれない場合は、攪拌及び静置を繰り返す。

14.1.3 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は使用しないこと。

14.1.4 注射用水に溶解後、20～25℃で4時間又は2～8℃で24時間以内に使用すること。

14.1.5 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与（レムデシビルとして200mg）の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ（合計40mL）を、2日目以降（レムデシビルとして100mg）の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。

14.1.6 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。

14.1.7 生理食塩液に添加後、注射用水で溶解してからの時間を含めて、20～25℃で24時間又は2～8℃で48時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

表1 初日の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

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

表2 2日目以降の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液以外との適合性は不明である。

14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈液及び使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

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

外国人健康被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2～5日目又は10日目に100mgを1日1回30分間かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

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

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

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

平均値 (CV%)、－：該当なし

a) 1日目：AUC_{0-24h}、5日目及び10日目：AUC_{10d}

b) 中央値

c) AUC及びt_{1/2}は25例

d) GS-441524

e) GS-704277

16.3 分布

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

外国人健康成人に¹⁴C標識したレムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき³⁾、総放射能の血液/血漿比は投与開始15分後で約0.68であり、時間の経過とともに上昇し、投与5時間後では1.0であった。レムデシビル及び代謝物は、血漿又は血液中の細胞成分に対して異なる分布を示す。

16.4 代謝

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

16.5 排泄

外国人健康成人被験者に¹⁴C標識レムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき³⁾、投与量の平均総回収率は92%を超え、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約74%及び約18%であった。尿中に回収された大部分は、代謝物であるヌクレオシド類似体 (GS-441524、49%) であり、10%がレムデシビルであった。

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

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

16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]

16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験成績

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

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

(1) NIAID ACTT-1試験 (NCT04280705)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者 (1,062例、うち15例は国内試験実施施設において登録された) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した³⁾。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。治験薬投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までの回復 (8点順序尺度^{注1)}) のスコア1～3に該当) までの時間であった。その結果、回復までの時間 (中央値) について、本剤投与群で10日、プラセボ群で15日であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた (ハザード比：1.29、95%信頼区間：1.12～1.49、p<0.001、層別ログランク検定)。

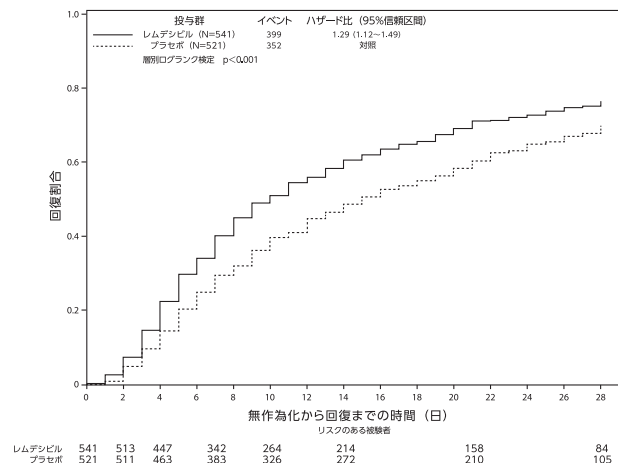


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

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

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

注1) 8点順序尺度 [スコア1：退院かつ活動に制限なし、スコア2：退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3：入院しており酸素吸入を要しない-治療の継続が必要、スコア4：入院、酸素吸入を要しない-治療の継続が必要 (COVID-19関連又はそれ以外)、スコア5：入院かつ、酸素吸入を要する、スコア6：入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア7：入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア8：死亡]

注2) 本試験では、Grade3以上の有害事象が収集され、治験薬との因果関係が評価された。加えて、過敏症反応についてはGrade2の治験薬との因果関係が否定できない事象も収集された。

(2) GS-US-540-5773試験 (NCT04292899)

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

表1 無作為化後13日目における臨床状態 (7点順序尺度)

スコア	5日間投与群 (200例)	10日間投与群 (197例)
1	16 (8.0)	21 (10.7)
2	17 (8.5)	33 (16.8)
3	8 (4.0)	10 (5.1)
4	19 (9.5)	15 (7.6)
5	12 (6.0)	12 (6.1)
6	8 (4.0)	3 (1.5)
7	120 (60.0)	103 (52.3)
比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.75 [0.51, 1.12]	

例数 (%)

a) 投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

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

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

(3) GS-US-540-5774試験 (NCT04292730)

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

表2 無作為化後10日目における臨床状態（7点順序尺度）

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

例数 (%), —: 該当なし

a) 投与群を共変量とした比例オッズモデル

b) 試験全体の有意水準を両側5%、仮説検定の多重性を調整する方法としてBonferroniの方法を用いて各比較における有意水準を両側2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

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

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

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

※17.1.2 海外第Ⅲ相試験

GS-US-540-9012試験 (NCT04292730)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上又は18歳以上の重症化リスク因子を一つ以上有するSARS-CoV-2による感染症患者（562例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2及び3日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した¹³⁾。治験薬投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までのSARS-CoV-2による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡（イベント）が認められた被験者の割合とされた。その結果、イベントの発現割合は、本剤投与群で0.7%（2/279例）、プラセボ群で5.3%（15/283例）であり、本剤投与群における無作為化後28日目までのSARS-CoV-2による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して87%低下した（ハザード比：0.134、95%信頼区間：0.031～0.586、p=0.0076）。いずれの投与群でも無作為化後28日目までに死亡は認められなかった。

表3 無作為化後28日目におけるイベント発現割合

	本剤投与群 (279例)	プラセボ群 (283例)
イベント発現	2 (0.7)	15 (5.3)
入院	2 (0.7)	15 (5.3)
死因を問わない死亡	0	0
プラセボ群に対するイベント発現低下率	87%	
ハザード比 ^{a), b)} [95%信頼区間] ^{b)}	0.134 [0.031, 0.586]	
p値 ^{b)}	0.0076	

例数 (%)

a) 療養施設への入居状況、年齢、地域により調整

b) 療養施設への入居状況、年齢、地域を共変量としたCox回帰モデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準	
選択基準	1. 18歳以上又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で、次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する ・慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、中等症から重症の喘息、嚢胞性線維症、肺線維症） ・高血圧（全身性又は肺性） ・心血管系又は脳血管系疾患（冠動脈疾患、先天性心疾患、心不全、心筋症、脳卒中歴、心房細動、高脂血症） ・糖尿病（1型、2型、妊娠中） ・肥満（BMI30kg/m ² 以上） ・免疫不全状態（臓器移植、血液移植、又は骨髄移植の既往歴あり）、免疫不全（HIVによりCD4細胞数が低値又はHIVに対して未治療）、コルチコステロイドの長期使用又は他の免疫抑制薬の使用 ・軽度又は中等度の慢性腎臓病 ・慢性肝疾患 ・進行がん ・鎌状赤血球症 又は、60歳以上で重症化リスク因子の有無を問わない 2. スクリーニング前4日以内に実施した分子診断（核酸検査【例：PCR】又は抗原検査）においてSARS-CoV-2感染が確認されている 3. ランダム化前7日以内にCOVID-19による症状（発熱、咳、疲労、息切れ、咽喉痛、頭痛、筋肉痛・関節痛など）が少なくとも一つ確認されている 4. 酸素吸入を要しない 5. 入院（24時間以上の急性期治療）を要しない
除外基準	1. COVID-19による入院（24時間以上の急性期治療）歴 2. SARS-CoV-2に直接作用する抗ウイルス活性を有する又はその可能性がある他の薬剤を投与、若しくはSARS-CoV-2（又はCOVID-19）ワクチンを接種 3. スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内のALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. 18歳以上の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内のクレアチニン・クレアランスが30mL/min未満（Cockcroft-Gault式を用いて算出）、18歳未満の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内に推定糸球体ろ過量（eGFR）が30mL/min/1.73m ² 未満（Schwartz式を用いて算出） 5. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、本剤投与群で12.2%（34/279例）であり、主な副作用は悪心6.5%（18/279例）及び悪寒2.2%（6/279例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レムデシビルはアデノシンヌクレオシド類似体のプロドラッグである。レムデシビルは、細胞内に分布し、加水分解による代謝を経て、最終的にリン酸化されて薬理学的に活性を有するヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物を生成する。活性代謝物はアデノシン三リン酸（ATP）の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼα、β及びRNAポリメラーゼⅡ、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼγ及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用（IC₅₀値）はいずれも>200μMであった。

* 18.2 *In vitro*抗ウイルス活性

レムデシビルは、SARS-CoV-2の臨床分離株に対して、薬剤添加48時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での50%有効濃度（EC₅₀）は9.9nMであった。また、継代培養ヒト肺上皮細胞株Calu-3及びA549-hACE2でSARS-CoV-2の複製を阻害し、EC₅₀は薬剤添加72時間後及び48時間後でそれぞれ280nM及び115nMであった^{8), 9)}。なお、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するNsp12のアミノ酸置換P323Lを含むSARS-CoV-2変異体の臨床分離株（alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、delta株（B.1.617.2系統）、gamma株（P.1系統）及びepsilon株（B.1.429系統））に対するブラークアッセイ及び/又はNタンパク質ELISAアッセイでは、これら臨床分離株のEC₅₀は初期のSARS-CoV-2の系統（A系統）と比較して0.4～1.5倍であった¹⁰⁾。

* 18.3 薬剤耐性

レムデシビル耐性のSARS-CoV-2出現に関する臨床データは得られていない。培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下したSARS-CoV-2分離株が確認された。GS-441524（レムデシビルの代謝物であるヌクレオシド類似体）を用いた耐性発現試験において、レムデシビルに対する耐性変異としてNsp12のアミノ酸置換V166A、N198S、S759A、V792I、C799F及びC799Rが同定された。各置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して1.7～3.5倍の感受性低下を示した¹¹⁾。Nsp12のアミノ酸置換P323Lを有するSARS-CoV-2分離株を用いたレムデシビルによる耐性発現試験では、Nsp12のアミノ酸置換V166Lが同定された。P323L単独又はP323L+V166L重複置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対してそれぞれ1.3倍及び1.5倍の感受性変化を示した¹²⁾。げっ歯類CoVのマウス肝炎ウイルスを用いたレムデシビルの*in vitro*耐性解析では、RNA依存性RNAポリメラーゼで全てのCoVに保存された残基において、2カ所の変異（F476L及びV553L）が確認され、レムデシビルに対して5.6倍の感受性低下を示した。この変異体は*in vitro*でウイルス複製能が低下した。同様の変異（F480L及びV557L）をSARS-CoVに導入したとき、培養細胞内でレムデシビルに対して6倍の感受性低下を示し、SARS-CoV感染マウスモデルにおいてウイルスの病原性が減弱した。また、Nsp12にF480L及びV557Lの各変異を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して2倍の感受性低下を示した¹¹⁾。

18.4 動物モデルにおける治療効果

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

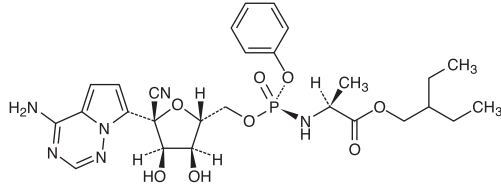
一般的名称：レムデシビル（Remdesivir）

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

分子式：C₂₇H₃₅N₆O₈P

分子量：602.58

化学構造式：



性 状：白色～微黄白色又は黄色の固体

溶解性：メタノール、テトラヒドロフランに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、酢酸イソプロピルに溶けにくい。

融 点：138℃

分配係数：log P=3.2

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

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

22. 包装

1バイアル

** 23. 主要文献

- 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™)
- 2) 社内資料（レムデシビル治験薬概要書）
- 3) 社内資料（NIAID ACTT-1試験）
- 4) 社内資料（GS-US-540-5773試験）
- 5) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020 ; 383 (19) : 1827-1837
- 6) 社内資料（GS-US-540-5774試験）
- 7) Spinner CD, et al. JAMA 2020 ; 324 (11) : 1048-1057
- 8) Pruijssers AJ, et al. Cell Rep. 2020 ; 32 (3) : 107940
- 9) Xie X, et al. Nat Commun. 2020 ; 11 (1) : 5214
- 10) 社内資料（PC-540-2026試験）
- 11) 社内資料（PC-540-2028試験）
- 12) 社内資料（PC-540-2029試験）
- 13) Gottlieb RL, et al. N Engl J Med. Published online December 22, 2021. doi : 10.1056/NEJMoa2116846

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD7442

版番号：■

1.8 添付文書（案）
AZD7442

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	4
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.1.1 効能又は効果（案）.....	5
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠.....	5
1.8.1.2.1 SARS-CoV-2 による感染症.....	5
1.8.1.2.2 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制.....	6
1.8.1.2.3 まとめ.....	7
1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠.....	7
1.8.1.3.1 SARS-CoV-2 による感染症.....	7
1.8.1.3.2 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制.....	7
1.8.1.3.3 効能共通.....	7
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.2.1 用法及び用量（案）.....	8
1.8.2.2 用法及び用量の設定根拠.....	8
1.8.2.2.1 SARS-CoV-2 による感染症.....	8
1.8.2.2.2 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制.....	9
1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠.....	15
1.8.2.3.1 SARS-CoV-2 による感染症.....	15
1.8.2.3.2 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制.....	16
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	16
1.8.4 添付文書（案）.....	19

表目次

表 1 下位系統 BA.2、BA.2.12.1、BA.3 及び BA.4/BA.5 に対する AZD7442 の中和活性.....	10
表 2 カテゴリー別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）：TACKLE 試験.....	14

図目次

図 1 AZD7442 300 mg 筋肉内投与後の血清中 AZD7442 濃度並びに懸念される変異株 BA.2 及び BA.4/BA.5 に対する予防期間.....	11
図 2 AZD7442 600 mg 筋肉内投与後の血清中 AZD7442 濃度並びに懸念される変異株 BA.2 及び BA.4/BA.5 に対する予防期間.....	12

図 3	固形臓器移植患者を対象とした Al Jurdi らのレトロスペクティブ研究における SARS-CoV-2 ブレイクスルー感染の要約	13
-----	--	----

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
COVID-19	Coronavirus disease 2019：SARS-CoV-2 による感染症
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
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 2

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

AZD7442（以降、本剤）の効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意は以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者に投与すること。〔17.1.1 参照〕

5.2 他の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。〔15.1.1 参照〕

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

5.3 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に投与すること。

5.4 SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者ではない者に投与すること。SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者における有効性は示されていない。〔17.1.2、17.1.3 参照〕

5.5 本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。

〈効能共通〉

5.6 本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。〔18.2 参照〕

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

今回、本剤の効能又は効果（案）を「SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制」と設定した。本項では、SARS-CoV-2 による感染症、並びに SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制のそれぞれについて設定根拠を示す。なお臨床試験結果の詳細は、SARS-CoV-2 による感染症に関する CTD 2.5.4 項及び 2.5.5 項（臨床概括評価の本体）、並びに SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関する CTD 2.5.4 項及び 2.5.5 項（臨床概括評価の本体）をそれぞれ参照されたい。

1.8.1.2.1 SARS-CoV-2 による感染症

本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は、軽症及び中等症の SARS-CoV-2 による感染症の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（D8851C00001 試験：TACKLE 試験）の主要な有効性結果により示された。

TACKLE 試験の対象は、試験組入れ前 3 日以内に採取された試料で SARS-CoV-2 分子検査（抗原又は核酸）陽性が確認され、組入れ時点で SARS-CoV-2 による感染症の持続期間が 7 日以内（症状の発現日 [症状が最初に認められた日] を起点）であり、かつ Day 1（治験薬投与日）前の 24 時間以内に特定の症状が認められた成人外来患者（18 歳以上）とした。また被験者の 60% 以上は治験実施計画書で定義される SARS-CoV-2 による感染症の重症化のリスク因子を有する者（SARS-CoV-2 による感染症に関する CTD2.5.4.1.3 項 [概括評価の本体] 参照）を組み入れることとした。有効性の主要評価項目は、Day 29 までの SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は原因を問わない全死亡の複合評価項目であった。用法・用量は 600 mg（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 の単回筋肉内投与であった。

TACKLE 試験の主要評価項目である SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は原因を問わない全死亡の発現において、本剤はプラセボと比較して発現リスクを有意に低下させた。本解析に含まれた被験者の大部分（約 90%）は SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有していた。症状発現後早期に本剤を投与した被験者で最大のベネフィットが得られた。また本剤投与群ではプラセボ群と比較して、呼吸不全が発現した被験者の割合の減少、Day 3 及び Day 6 における鼻腔スワブのウイルス量の減少、SARS-CoV-2 による感染症及びその合併症による入院の減少、並びに Day 29 までに家庭内接触者が SARS-CoV-2 陽性となった被験者の減少が認められた。

TACKLE 試験の日本人集団、並びに日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（D8850C00005 試験）で認められた本剤の安全性プロファイルには、外国人と明らかな差は認められず、日本人に特有の安全性上の問題は認められなかった。また、D8850C00005 試験と外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（D8850C00001 試験）を比較した結果、日本人と外国人の間で薬物動態及び薬力学プロファイルに明らかな差が認められず、さらに SARS-CoV-2 による感染症に関する CTD 2.5.4.2 項（概括評価補遺）で示した内因性及び外因性民族的要因の検討結果に基づく、本剤の有効性及び安全性は民族的要因による影響を受けにくいと判断された。従って、TACKLE 試験の全体集団で認められた軽症及び中等症の COVID-19 に対する本剤の有効性は日本人集団に外挿可能と考えられたことから、SARS-CoV-2 による感染症を本剤の効能又は効果に設定することは可能と判断した。

1.8.1.2.2 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する本剤の有効性の根拠は、有効性及び安全性を評価した第 III 相試験 2 試験（D8850C00002 試験 [以降、PROVENT 試験] 及び D8850C00003 試験 [以降、STORM CHASER 試験]）から得られている。

PROVENT 試験では曝露前予防の対象集団として、18 歳以上の成人で、抗体による受動免疫から恩恵を受けると期待される者として、能動免疫に対して十分な反応が得られないリスクが高い（ワクチンへの反応が低い又はワクチンに不耐性である）者又は SARS-CoV-2 感染リスクが高い（組入れ時のリスク評価に基づき、SARS-CoV-2 への曝露及び SARS-CoV-2 による感染症に対して明らかなリスクがある場所又は状況に置かれる）者を組み入れた。スクリーニング時では、SARS-CoV-2 の血清検査が陰性で、ワクチンを接種していないことを必須とした。

STORM CHASER 試験では、曝露後予防の対象集団として、18 歳以上の成人で、検査により 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、組入れ時のリスク評価に基づき 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者を組み入れた。スクリーニング時では、SARS-CoV-2 の血清検査が陰性で、ワクチンを接種しておらず、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ことを必須とした。

PROVENT 試験と STORM CHASER 試験の両方で、有効性の主要評価項目は本剤投与後から 183 日目までに RT-PCR 検査で陽性が確認された初発の症候性の SARS-CoV-2 による感染症の発現であった。

PROVENT 試験の主要評価項目及び副次的評価項目の解析結果から、本剤 300 mg（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）の筋肉内注射単回投与により、RT-PCR 検査で陽性が確認された症候性の SARS-CoV-2 による感染症の発現を抑制し、本剤投与後に SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体に対する反応がみられた被験者の割合の結果から本剤は SARS-CoV-2 の症候性感染だけでなく無症候性感染のリスクも低下させることが示された。

STORM CHASER 試験では、主要評価項目について本剤群がプラセボと比較して統計学的に有意な低下は認められなかった。しかし、事前に計画された部分集団解析の結果から、ベースライン時の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が陰性又は欠測であった部分集団（PROVENT 試験の被験者集団〔即ちベースライン時に SARS-CoV-2 感染を認めない〕と類似していると考えられる集団）において、本剤 300 mg 筋肉内注射単回投与によるベネフィットが示唆された。

国内第 I 相試験と海外第 I 相試験（D8850C00001 試験）を比較した結果、日本人と外国人の間で薬物動態及び薬力学プロファイルに明らかな差は認められず、また内因性及び外因性民族的要因の検討結果に基づくと、本剤の有効性は民族的要因による影響を受けにくいと判断された。

したがって、海外第 III 相試験で認められた本剤の SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制効果は日本人集団に外挿可能と考えられることから、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制を本剤の効能又は効果に設定可能と判断した。

1.8.1.2.3 まとめ

上述のとおり、SARS-CoV-2 による感染症、並びに SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制のいずれも本剤の効能又は効果に設定することは可能と判断した。これらを統合し、本剤の効能又は効果を「SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制」と設定した。

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

1.8.1.3.1 SARS-CoV-2 による感染症

TACKLE 試験における主な投与経験を踏まえ 5.1 項を設定した。また他の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体における報告を踏まえ 5.2 項を設定した。

1.8.1.3.2 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する第一選択肢はワクチンであり、本剤はその代替ではないことを考慮し、本剤の投与対象は、ワクチンによる効果が不十分と考えられる者、又はワクチンが推奨されない者とするのが適切と判断したことから 5.3 項を設定した。濃厚接触者における有効性を示すデータは今回の承認申請時点では得られていないことから 5.4 項を設定した。また本剤の投与対象については、最新のガイドラインも参考にすることが推奨されることから 5.5 項を設定した。

1.8.1.3.3 効能共通

本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があることから 5.6 項を設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意は以下のとおり設定した。

6. 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 300mg を併用により筋肉内注射することもできる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

7.1 SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から 8 日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

7.2 本剤の用法及び用量は、17.「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、SARS-CoV-2 変異株の流行状況等を踏まえて選択すること。

[17.1.2 参照]

7.3 再投与時の安全性及び有効性を裏付けるデータは得られていない。

1.8.2.2 用法及び用量の設定根拠

1.8.2.2.1 SARS-CoV-2 による感染症

1.8.1.2.1 項に記載したとおり、TACKLE 試験で本剤 600 mg 単回筋肉内投与による軽症及び中等症の SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性が示された。同試験で本剤の用法・用量として 600 mg 単回筋肉内投与を選択した根拠は SARS-CoV-2 による感染症に関する CTD 2.5.4.1.2 項（臨床概括評価の本体）を参照されたい。

TACKLE 試験で、SARS-CoV-2 による感染症の重症化のリスク因子を有する集団を含む成人被験者における本剤 600 mg 筋肉内投与の忍容性は良好であった。追跡期間の中央値は約 84 日であった。本剤 600 mg 筋肉内投与時の安全性プロファイルは、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制（予防）を検討する臨床開発プログラムで認められた本剤 300 mg 筋肉内投与時と類似していた。

TACKLE 試験の日本人集団において本剤の忍容性は概して良好であった。さらに日本人で SARS-CoV-2 による感染症の重症化のリスク因子を有する部分集団における本剤の安全性プロファイルは、日本人の安全性解析対象集団全体と同様であった。D8850C00005 試験において、本剤 300 mg 及び 600 mg の筋肉内投与、並びに 300 mg 及び 1000 mg の静脈内投与の忍容性は良好であり、投与後に認められた有害事象はいずれも軽度であった。両試験に参加した日本人例数は限定的であるが、日本人被験者において新たな安全性の問題は特定されなかった（SARS-CoV-2 による感染症に関する CTD2.5.5.1 項 [概括評価補遺]、並びに SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関する CTD 2.5.5 項 [概括評価補遺] 参照）。

以上、TACKLE 試験の全体集団の結果に基づく本剤 600 mg 単回筋肉内投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人の軽症及び中等症の SARS-CoV-2 による感染症の治療に対しても同様に認められると考えられた。

上記を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の治療における本剤の用法及び用量は、「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 300 mg を併用により筋肉内注射する。」が適切と判断した。

1.8.2.2.2 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

1.8.1.2.2 項に記載したように、海外第 III 相試験から本剤 300 mg 筋肉内注射単回投与による SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制の効果が認められた。海外第 III 相試験で本剤 300 mg 筋肉内注射が選択された根拠は SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関する CTD 2.5.4.1.2 項（臨床概括評価の本体）を参照されたい。

第 III 相試験 2 試験において、成人被験者における本剤 300 mg 筋肉内注射単回投与の忍容性は良好であった。なお、安全性対象集団における曝露期間の中央値は約 6 カ月であった。両試験において安全性上問題となる兆候は特定されず、本剤群の安全性プロファイルはプラセボ群と類似していた。本剤の副作用として過敏症、注射部位反応、注射に伴う反応が特定された。第 III 相試験では、過敏症反応はいずれの投与群も約 1.0 % の頻度で認められたが、これらの反応はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として報告されなかった。注射部位反応の発現割合は本剤群とプラセボ群の間で類似しており、重症度に差は認められなかった。

国内第 I 相試験（D8850C00005 試験）において、本剤 300 mg 及び 600 mg の筋肉内投与並びに 300 mg 及び 1000 mg の静脈内投与を行ったときの忍容性は良好で、認められた有害事象はいずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

国内試験と海外試験で認められた本剤の安全性プロファイルには明らかな差は認められず、日本人に特有の安全性上の問題は認められなかった。また、国内第 I 相試験と海外第 I 相試験（D8850C00001 試験）を比較した結果、日本人と外国人の間で薬物動態及び薬力学プロファイルに明らかな差は認められず、また内因性及び外因性民族的要因の検討結果に基づく、本剤の安全性は民族的要因による影響を受けにくいと判断された。

海外第 III 相試験から本剤 300 mg 筋肉内注射単回投与による SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制の効果が認められ安全性プロファイル及び忍容性は良好であったため、臨床用法・用量として本剤 300 mg（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）筋肉内注射が選択された。

国内第 I 相試験と海外第 I 相試験を比較した結果、本剤の有効性及び安全性は民族的要因による影響を受けにくいと判断されたことから、海外第 III 相試験の有効性データは日本人集団におい

て外挿可能であり、本邦における臨床推奨用法・用量も海外と同様とすることができると考えられる。また、日本人集団における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは、海外と同様に良好であると考えられる。

また、本剤の 12 歳以上 18 歳未満の青少年への投与に関しては、薬物動態の結果はないものの、本剤の標的分子が外来性の物質であるウイルスのスパイクタンパク質であること、母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションの結果（SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関する CTD 2.5.3.1.3 項 臨床概括評価の本体、並びに CTD 2.7.2.3.2.1 項 臨床薬理試験参照）から、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児においては、成人と同様の用法・用量が適応可能と考えられる。なお、米国においては、18 歳以上の成人を対象とした海外第 III 相試験の結果に基づき、2021 年 12 月 8 日に本剤の Emergency Use Authorization（緊急使用許可）を取得しており、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児を対象としている。

上記を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制における本剤の用法及び用量は、「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。」が適切と判断した。

また本剤は SARS-CoV-2 変異株の流行状況等に応じて、600mg の筋肉内注射が可能である。その根拠を以下に示す。

新たなオミクロン株（懸念される変異株）に対する本剤の *in vitro* での中和活性は、従来株に対する中和活性よりも低いと想定される（表 1）。そのため、流行中及び新たに出現する変異株に対する有効用量を決定することを目的として、世界的に優勢となっているオミクロン株の下位系統を用いたモデリングを実施した。

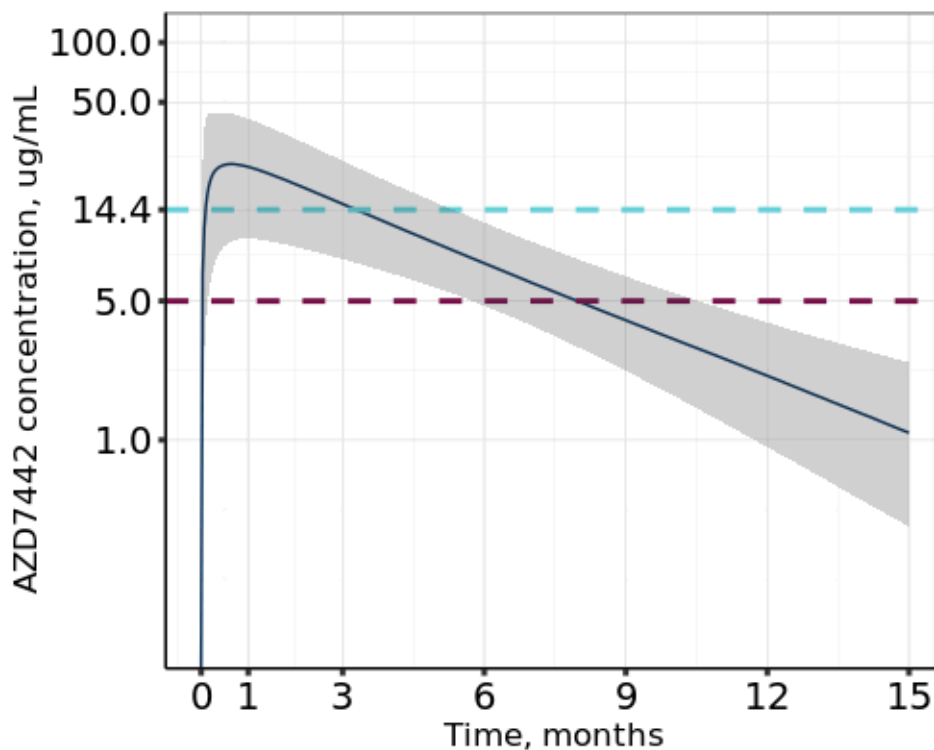
表 1 下位系統 BA.2、BA.2.12.1、BA.3 及び BA.4/BA.5 に対する AZD7442 の中和活性

	SARS-CoV-2 variant; IC ₅₀ (ng/mL)				
	Victoria (original strain)	BA.2	BA.2.12.1	BA.3	BA.4/BA.5
AZD7442 (pseudotyped)	1	9.8	10.7	34.5	65-69.4
AZD7442 (authentic)	10	35	NA	NA	NA

IC₅₀, half-maximal inhibitory concentration; NA, not available; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

目標値を IC₈₀ (IC₅₀ × 4)、NLF/血清分配比を 1.8%とし、*in vitro* 中和作用に基づく血清中本剤濃度の PK モデリングを行ったところ、本剤 300 mg の筋肉内投与後に BA.4/BA.5 に対する MPC (Minimum Protective Concentration) を超える濃度が維持される期間は、投与後約 3 カ月間のみであることが示唆された（図 1；モデルで予測した投与後 3、6、12 カ月時点の血清中本剤濃度が MPC 以上となる投与例の割合は、BA.4/BA.5 に対してそれぞれ 58%、1%及び 0%、BA.2 に対してそれぞれ 100%、93%及び 1%）。一方、本剤 600 mg を筋肉内投与した場合、血清中本剤濃度の中央値は BA.4/BA.5 に対する MPC を投与後 6 カ月間にわたって上回ると予測された（図 2；モデルで予測した投与後 3、6、12 カ月時点の血清中本剤濃度が MPC 以上となる投与例の割合は、BA.4/BA.5 に対してそれぞれ 97%、61%及び 0%、BA.2 に対してそれぞれ 100%、100%及び 34%）。

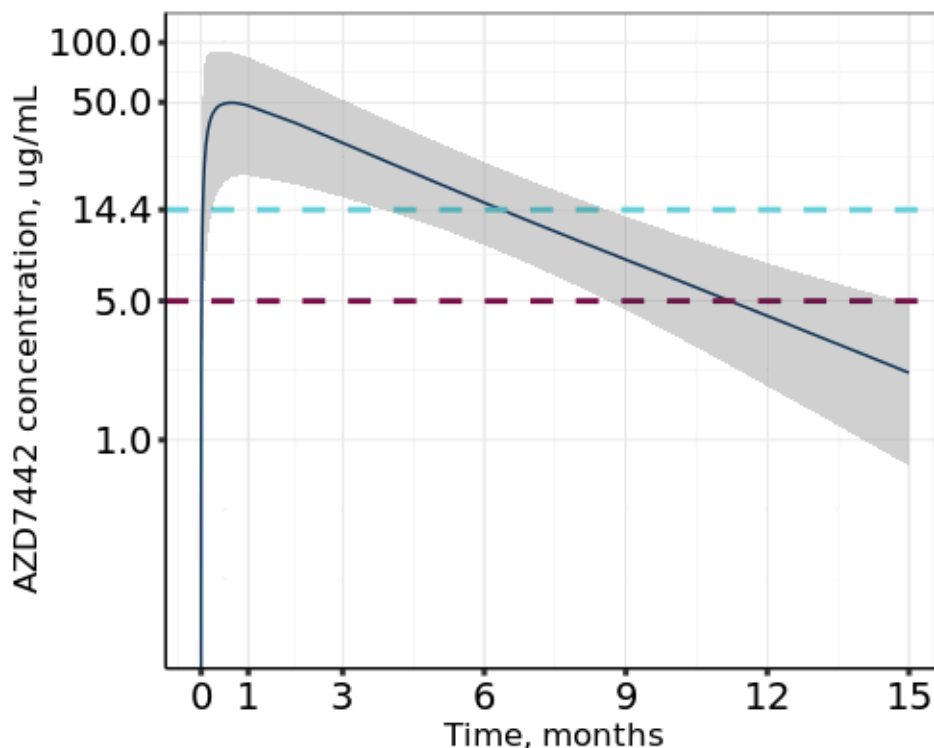
図 1 AZD7442 300 mg 筋肉内投与後の血清中 AZD7442 濃度並びに懸念される変異株 BA.2 及び BA.4/BA.5 に対する予防期間



Solid line, median PK; Ribbon, 10% to 90% prediction interval of PK; Blue dashed horizontal line, serum target concentration for BA.4/BA.5 calculated using IC_{80} from pseudotyped VLP assay and NLF partition ratio of 1.8%; Brown dashed horizontal line, serum target concentration for BA.2

IC_{80} ($IC_{50} \times 4$), 80% maximal inhibitory concentration; NLF, nasal lining fluid; PK, pharmacokinetics; VLP, virus-like particle.

図 2 AZD7442 600 mg 筋肉内投与後の血清中 AZD7442 濃度並びに懸念される変異株 BA.2 及び BA.4/BA.5 に対する予防期間



Solid line, median PK; Ribbon, 10% to 90% prediction interval of PK; Blue dashed horizontal line, serum target concentration for BA.4/BA.5 calculated using IC_{80} from pseudotyped VLP assay and NLF partition ratio of 1.8%; Brown dashed horizontal line, serum target concentration for BA.2

IC_{80} ($IC_{50} \times 4$), 80% maximal inhibitory concentration; NLF, nasal lining fluid; PK, pharmacokinetics; VLP, virus-like particle.

本剤 600 mg を筋肉内投与したときの予防効果を検討した臨床試験は実施していないが、2 件のレトロスペクティブ研究において 600 mg 筋肉内投与を含む本剤の有効性データが報告されている（Young-Xu et al 2022 及び Al Jurdi et al 2022）。

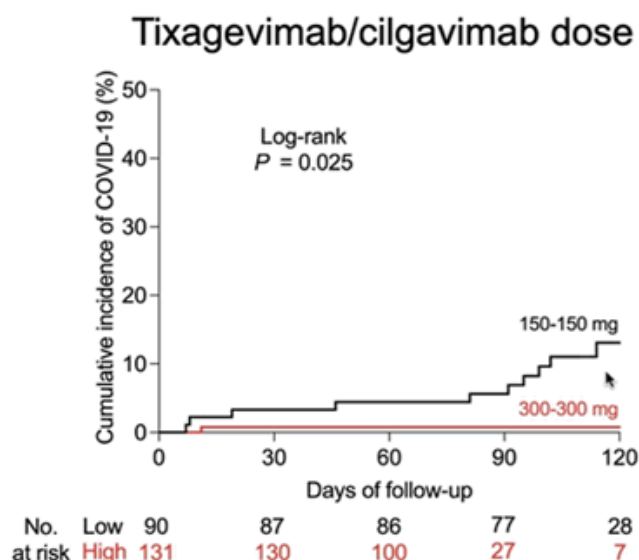
Young-Xu らは、米国退役軍人省において検討されたレトロスペクティブ解析に基づく有効性データを報告している（Young-Xu et al 2022）。著者らは、本剤の筋肉内投与を 1 回以上受けた 18 歳以上の退役軍人 1848 例（男性 91%）のコホート（本剤群）と、米国退役軍人省の医療サービスを受けている免疫不全又はその他の理由により SARS-CoV-2 による感染症の発症リスクが高い患者 251,756 例から同様の特性を持つ患者からなるコホート（対照群）を設定し、比較を行った。2022 年 1 月 13 日に米国退役軍人省で本剤の最初の投与が行われた。SARS-CoV-2 による感染症、SARS-CoV-2 による感染症に関連した入院、及び理由を問わない死亡からなる複合アウトカムの発症割合は、対照群よりも本剤投与群の方が低かった（1733 例中 17 例 [1.0%] vs 6354 例中 206 例 [3.2%] ; HR 0.31 [95% CI : 0.18-0.53]）。また、イベント別でみた場合も、SARS-CoV-2 による感染症（HR 0.34 [95% CI : 0.13-0.87]）、SARS-CoV-2 による感染症に関連した入院（HR 0.13 [95% CI : 0.02-0.99]）及び理由を問わない死亡（HR 0.36 [95% CI : 0.18-0.73]）のすべてにおいて、イベント発現率は本剤投与群の方が低かった。この解析は、ワクチン接種者に

においても本剤が有効であることを裏付けている。即ち、研究対象集団の 92%は免疫不全を有し、ほぼ全例（95%）が本剤投与前に COVID-19 mRNA ワクチンの接種を少なくとも 2 回、又は Ad26.COV2 の接種を 1 回受けていた。これらの結果は、研究期間中（2022 年 1 月 1 日～2022 年 4 月 30 日）に流行していたオミクロン株及び BA.1.1 を含むその下位系統に対する本剤 600 mg の有効性を反映するものである（2022 年 2 月に本剤の用量が 600 mg に変更された）。GISAID データによると、この期間に米国で SARS-CoV-2 に感染した 622,878 例のうち、ほぼ半数（49.5%）が BA.1.1 変異株に感染しており、BA.1、BA.2、及び BA.1.15 の割合はそれぞれ約 10%であった。

Al Jurdi らは、マサチューセッツ総合病院でレトロスペクティブコホート研究を実施した（Al Jurdi et al 2022）。曝露前予防として本剤を投与した固形臓器移植患者 222 例と、本剤を投与していない同年齢のワクチン接種済み固形臓器移植者 222 例を比較したときの 300 mg 筋肉内投与と 600 mg 筋肉内投与の有効性データを報告している。被験者の平均追跡期間は 67±18 日であった。2022 年 2 月 24 日に FDA EUA fact sheet が改訂された後、600 mg コホートが 300 mg コホートに少し遅れて開始された。

Al Jurdi らは、BA.1 及び BA.2 による流行波期間中、曝露前予防として本剤を投与したワクチン接種済み固形臓器移植者では、本剤を投与しなかったワクチン接種済み固形臓器移植者と比較して、SARS-CoV-2 ブレイクスルー感染が少なかったと報告している。ブレイクスルー感染例は本剤群では 11 例（5.0%）であったのに対し、対照群では 32 例（14.4%）であった。ブレイクスルー感染例が少なかったことに加え、予防期間は 300 mg 投与例（約 3 カ月）と比較して本剤 600 mg 投与例（4 カ月以上）で長かった（図 3）。

図 3 固形臓器移植患者を対象とした Al Jurdi らのレトロスペクティブ研究における SARS-CoV-2 ブレイクスルー感染の要約



COVID-19, coronavirus disease 2019; SOTR, solid organ transplant recipients
Source: Al Jurdi et al 2022

本剤 600 mg 筋肉内投与の安全性は、TACKLE 試験において検討されている。本試験では、被験者の 88.7%が SARS-CoV-2 による感染症の重症化又は死亡の高リスクとなる併存疾患を 1 つ以上有していた。2021 年 8 月 21 日の主要解析のデータカットオフまでの安全プロファイルの概要を以下に示す。本データカットオフにおける本剤 600 mg 筋肉内投与群とプラセボ群の追跡期間中央値は 84 日であった。

TACKLE 試験の主要解析の DCO 時点で、全体として有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象及び注目すべき有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して、本剤 600 mg 筋肉内投与群で少ないか、又は同程度であった（表 2）。同様に、因果関係ありの有害事象の発現率も投与群間で同程度であり、因果関係ありと判断された重篤な有害事象の報告はなかった。治験責任医師により因果関係ありと判断された死亡例はなく、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された Grade 3 又は 4 の有害事象もなかった。Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象も認められなかった。

最も多く報告された有害事象（MedDRA 基本語）は COVID-19 肺炎であり、これは 5%以上で認められた唯一の有害事象であった。発現率は、本剤 600 mg 筋肉内投与群（26 例 [5.8%]）の方がプラセボ群（49 例 [10.9%]）と比較して低かった。

TACKLE 試験で本剤 600 mg 筋肉内投与後 84 日間（中央値）の追跡調査で認められた安全プロファイルは、PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験で本剤 300 mg 筋肉内投与後に認められた安全プロファイルと概ね一致していた。

表 2 カテゴリー別の有害事象発現例数（安全性解析対象集団）：TACKLE 試験

AE Category	Number (%) of Participants ^a		
	Primary DCO (Median FU 84 days)		
	AZD7442 600 mg IM (N = 452)	Placebo (N = 451)	Total (N = 903)
Participants with any AE	132 (29.2)	163 (36.1)	295 (32.7)
Any AE with outcome = death	6 (1.3)	6 (1.3)	12 (1.3)
Any SAE (including events with outcome = death)	33 (7.3)	54 (12.0)	87 (9.6)
Any AE leading to study withdrawal	5 (1.1)	7 (1.6)	12 (1.3)
Any AESI	15 (3.3)	15 (3.3)	30 (3.3)
Any related AE ^b	23 (5.1)	21 (4.7)	44 (4.9)
Any related SAE ^b	0	0	0
Any related AESI ^b	15 (3.3)	15 (3.3)	30 (3.3)
Any Grade 3 or 4 AE	27 (6.0)	43 (9.5)	70 (7.8)
Any Grade 3 or 4 AESI	0	0	0
Any related Grade 3 or 4 AE ^b	0	0	0
Any related Grade 3 or 4 AESI ^b	0	0	0

^a Participants with multiple events in the same category are counted only once in that category. Participants with events in more than one category are counted once in each of those categories.

^b Possibly related, as assessed by the Investigator.

Includes AEs that occurred through the DCO. Percentages are based on the total numbers of participants in the group (N).

MedDRA version 24.0.

AE, adverse event; AESI, adverse events of special interest; DCO, data cut-off; FU, follow-up; IM, intramuscular; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, numbers of participants in the group; SAE, serious AE.

Source: Table 14.3.1 TACKLE Primary CSR

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症、心臓事象及び血栓塞栓事象は、本剤の潜在的リスクである。これらの事象名の承認後/市販後の累積データを検討したところ、新たな重要な安全性所見は認められなかった。

注射部位反応、注射に伴う反応、並びに発疹及び蕁麻疹を含む過敏症反応は、本剤の特定されたリスクである。承認後/市販後使用の累積データを検討したところ、本項目に関する現在の評価が変わることはなかった。2022 年 5 月 31 日時点で、新たな安全性の懸念は確認されていない。

以上、これらのデータは SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制における本剤 600 mg 筋肉内投与のベネフィット・リスクプロファイルが良好であることを裏付けている。なお、本剤 600 mg 筋肉内投与は、2022 年 2 月以降、米国の EUA 制度に基づき SARS-CoV-2 による感染症の曝露前予防としての使用許可を得ている。

引用文献

Al Jurdi et al 2022

Al Jurdi A, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the Omicron wave. Am J Transplant. 2022 Jun 21. doi: 10.1111/ajt.17128. Epub ahead of print. PMID: 35727916.

Young-Xu et al 2022

Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, Davey V, Zwain G, Smith J, et al. Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 during the Omicron Surge: Retrospective Analysis of National VA Electronic Data. Posted 29 May 2022. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.05.28.22275716>.

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1.8.2.3.1 SARS-CoV-2 による感染症

TACKLE 試験では組入れ時点で COVID-19 症状の持続期間が 7 日以内の成人患者を対象とした。主要評価項目における主要解析で、症状の発現から 7 日以内の成人外来患者で本剤投与によりプラセボと比較して重症 COVID-19 又は原因を問わない全死亡の発現リスクの低下が認められた。また SARS-CoV-2 感染を阻害する本剤の薬力学的作用を理解するためのウイルス動態モデルによると、活動性 COVID-19 患者に、ウイルス量がピークに達する前（平均で感染日の約 7 日後）に本剤 600 mg を筋肉内投与すると、ピークウイルス量が減少し、ウイルスの消失が早まると予測された（SARS-CoV-2 による感染症に関する CTD2.5.4.2 項 [概括評価の本体] 参照）。以上を踏まえ、7.1 項において「SARS-CoV-2 による感染が確認されてから速やかに、かつ、症状が発現してから 7 日以内に投与すること」という注意を設定した。

1.8.2.3.2 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

本剤の中和活性は SARS-CoV-2 変異株により異なることから 7.2 項を設定した。また本剤の再投与による臨床的安全性及び有効性を裏付けるデータは今回の承認申請時点では十分に得られていないことから 7.3 項を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉 SARS-CoV-2 による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。	SARS-CoV-2 による感染症の予防の基本は、ワクチンによる予防であり、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関する注意喚起を設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある者	医薬品全般における一般的な注意事項である。本剤の成分によって重度の過敏症反応（アナフィラキシーを含む）を呈したことがある者は、本剤の投与により同様の症状を引き起こす可能性があることから設定した。
8. 重要な基本的注意 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。〔11.1.1 参照〕	CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。一般に投与後にアナフィラキシーを含む重篤な過敏症が発現した際には、直ちに適切な治療を実施する必要があることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与後に心血管疾患に関連する徴候又は症状が認められた場合は、速やかに受診するよう患者を指導すること。海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験）において心筋梗塞、心不全等の重篤な心血管系事象の発現割合がプラセボ投与例（0.3%）に比べ、本剤投与例（0.7%）で高い傾向が報告されており、本剤投与例で発現が報告された患者はいずれも心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者であった。	本剤の臨床試験結果に基づき設定した。海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験）において、プラセボ投与例に比べ、本剤投与例で心筋梗塞、心不全等の重篤な心血管系事象の発現割合が高い傾向が報告されていることから設定した。なお、本剤とこれらの事象との関連性は確立されていない。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は	妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対するデータは限られており、安全性は確立しておらず、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であることから設定した。なお、ヒト胎児組織を

実施していない。一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。	用いた組織交差反応性試験では、胎児組織との結合は認められなかった。												
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。	授乳婦に対する安全性は確立しておらず、ヒトでの哺乳中の児における影響を除外することができないことから設定した。												
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	18 歳未満を対象とした臨床試験は実施しておらず、18 歳未満におけるデータはないことから設定した。												
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。													
11.1 重大な副作用 11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明） アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。 [8. 参照]	副作用の特定：本剤投与との関連性が示唆される事象（副作用）は CCDS 及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。 発現頻度の算出：発現頻度は PROVENT 試験、STORM CHASER 試験及び TACKLE 試験の合算により、医師の因果関係評価において本剤との関連性が否定できないと判断された事象に基づく頻度として算出した（データカットオフ日：PROVENT 試験 2021/6/29、STORM CHASER 試験 2021/6/19、TACKLE 試験 2021/8/21）。												
11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>局所症状（注射部位）</td><td>注射部位反応</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹・蕁麻疹</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>注射に伴う反応</td></tr></table>		1%以上	1%未満	局所症状（注射部位）	注射部位反応		過敏症		発疹・蕁麻疹	その他		注射に伴う反応	
	1%以上	1%未満											
局所症状（注射部位）	注射部位反応												
過敏症		発疹・蕁麻疹											
その他		注射に伴う反応											
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。 14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。 14.1.3 バイアルは振盪しないこと。 14.1.4 それぞれ別の滅菌シリンジで、チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤のバイアルから抜き取ること。 14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、シリンジに抜き取り後は速やかに投与すること。シリンジに抜き取り後すぐに使用せず保	実施された臨床試験、CCDS、及び類薬の使用上の注意を参考に設定した。												

存する場合、2～8℃又は室温（25℃まで）で保存し、4時間以内に使用すること。 14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 別々のシリンジに抜き取った各製剤を別々の部位に逐次筋肉内注射すること。投与部位は左右の臀部とすること。 14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。	
15.1 臨床使用に基づく情報 〈SARS-CoV-2による感染症〉 15.1.1 他の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、SARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。 [5.2 参照]	他の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体における報告を踏まえ設定した。

1.8.4 添付文書（案）

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
チキサゲビマブ(遺伝子組換え)製剤/シルガビマブ(遺伝子組換え)製剤貯 法: 2~8℃で保存
有効期間: 18カ月**エバシールド®** 筋注セット
EVUSHELD® Intramuscular Injection Set生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

omicron株(B.1.1.529/BA.4系統及びBA.5系統)については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。なお、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制については、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討することとし、その際の用量は、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とすることを基本とすること。

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号

販売開始

1. 警告

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	エバシールド筋注セット	
有効成分	1バイアル(1.5mL)中 チキサゲビマブ (遺伝子組換え) ^{注1)} 150mg ^{注2)}	1バイアル(1.5mL)中 シルガビマブ (遺伝子組換え) ^{注1)} 150mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル(1.5mL)中 L-ヒスチジン 2.4mg、L- ヒスチジン塩酸塩水和物 3mg、精製白糖 123.2mg、 ポリソルベート80 0.6mg	1バイアル(1.5mL)中 L-ヒスチジン 2.4mg、L- ヒスチジン塩酸塩水和物 3mg、精製白糖 123.2mg、 ポリソルベート80 0.6mg

注1) 遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	エバシールド筋注セット	
有効成分	チキサゲビマブ	シルガビマブ
性状	無色～微黄色の澄明～乳 白光を呈する液	無色～微黄色の澄明～乳 白光を呈する液
pH	5.5～6.5	5.5～6.5
浸透圧比	1.0～1.5 (生理食塩液に対する比)	1.0～1.5 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果**SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制****5. 効能又は効果に関連する注意**

〈SARS-CoV-2による感染症〉

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者に投与すること。[17.1.1参照]**5.2** 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1.1参照]

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

5.3 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に投与すること。

5.4 SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者ではない者に投与すること。SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者における有効性は示されていない。[17.1.2、17.1.3参照]**5.5** 本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。

〈効能共通〉

5.6 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2参照]**6. 用法及び用量**

〈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300mgを併用により筋肉内注射することもできる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

7.1 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

7.2 本剤の用法及び用量は、17.「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、SARS-CoV-2変異株の流行状況等を踏まえて選択すること。[17.1.2参照]**7.3** 再投与時の安全性及び有効性を裏付けるデータは得られていない。**8. 重要な基本的注意**

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療(アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等)や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者**

る者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与後に心血管疾患に関連する徴候又は症状が認められた場合は、速やかに受診するよう患者を指導すること。海外第III相試験（PROVENT試験）において心筋梗塞、心不全等の重篤な心血管系事象の発現割合がプラセボ投与例（0.3%）に比べ、本剤投与例（0.7%）で高い傾向が報告されており、本剤投与例で発現が報告された患者はいずれも心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者であった。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
局所症状（注射部位）	注射部位反応	
過敏症		発疹・蕁麻疹
その他		注射に伴う反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルは振盪しないこと。

14.1.4 それぞれ別の滅菌シリンジで、チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤のバイアルから抜き取ること。

14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、シリンジに抜き取り後は速やかに投与すること。シリンジに抜き取り後すぐに使用せず保存する場合、2～8℃又は室温（25℃まで）で保存し、4時間以内に使用すること。

14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 別々のシリンジに抜き取った各製剤を別々の部位に逐次筋肉内注射すること。投与部位は左右の臀部とすること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈SARS-CoV-2による感染症〉

15.1.1 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、SARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整

脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に本剤300mg（チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mg）を単回筋肉内投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ¹⁾）。

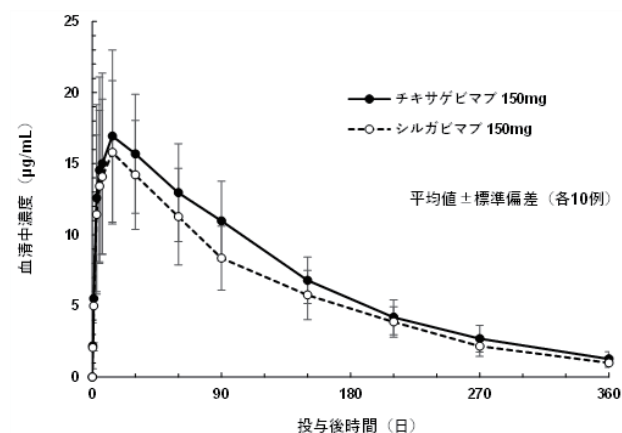


図16-1 健康成人における単回筋肉内投与時の血清中濃度推移（外国人データ）

表16-1 健康成人における単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

	用量 (mg)	T _{max} (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	T _{1/2} (day)
チキサゲビマブ	150	13.96 [3.05-29.99]	16.52 (35.56)	2526 (29.75)	87.76 (14.56)
シルガビマブ	150	13.98 [3.05-60.23]	15.27 (38.53)	2130 (31.25)	79.78 (9.649)

各10例、幾何平均値（変動係数%）、T_{max}：中央値〔範囲〕、T_{1/2}：算術平均値（標準偏差）

日本人健康成人に本剤600mg（チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg）を単回筋肉内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

表16-2 日本人健康成人における単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	T _{max} (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-30d} (µg·day/mL)
チキサゲビマブ	300	10.54 [5.04-14.03]	39.29 (36.37)	1021 (34.70)
シルガビマブ	300	14.03 [3.09-30.05]	37.90 (42.84)	963.7 (43.04)

各6例、幾何平均値（変動係数%）、T_{max}：中央値〔範囲〕

16.2 吸収

日本人健康成人に本剤600mg（チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg）を単回筋肉内投与した際の絶対バイオアベイラビリティは、チキサゲビマブ及びシルガビマブについてそれぞれ57.84%及び54.04%であった²⁾。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析で推定したチキサゲビマブ及びシルガビマブの消失半減期（中央値）はそれぞれ89日及び84日であり、静脈内投与時のクリアランスはいずれも0.041L/dayであった（外国人データ³⁾）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈SARS-CoV-2による感染症〉

17.1.1 国際共同第III相試験 (TACKLE試験)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁴⁾であり、本剤600mg (チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mgを逐次投与)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、ベースライン時に入院しておらず、症状発現から7日以内に治験薬を投与した被験者 (mFAS) における治験薬投与後29日目までのSARS-CoV-2による感染症の重症化又は理由を問わない死亡の発現 (イベント) に基づく相対リスク減少率 [(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] であった。

主要解析 (投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに84日) では、イベント発現割合は本剤群4.4% (18/407例)、プラセボ群8.9% (37/415例) であり、相対リスク減少率は50% (95%信頼区間: 15%, 71%) であった (p = 0.010)。mFASにおける日本人は9例 (本剤600mg群6例、プラセボ群3例) であり、いずれの被験者でもイベントは認められなかった。

表17-1 主要評価項目に対する有効性 (主要解析)

	本剤600mg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 ^{注1)}	50% (95%信頼区間: 15%, 71%)	
p値 ^{注2)}	0.010	

注1) 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

注2) 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

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2のとおりであった。

表17-2 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者又は入院中である (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⁵⁾

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℃/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

本剤群の主要解析時点 (投与後追跡期間の中央値は84日) の副作用の発現割合は5.1% (23/452例) であり、発現割合が1%以上の副作用は注射部位疼痛1.8% (8/452例) であった。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

17.1.2 海外第III相試験 (PROVENT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18歳以上の被験者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁶⁾であり、本剤300mg (チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与) 又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後183日目までのSARS-CoV-2による感染症の症状の発現、かつRT-PCR陽性の確認 (イベント) に基づく相対リスク減少率 [(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] であった。

主要解析 (投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに83日) では、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測の被験者 (FPAS) において、イベント発現割合は本剤群0.2% (8/3441例)、プラセボ群1.0% (17/1731例) であり、相対リスク減少率は77% (95%信頼区間: 46%, 90%) であった (p < 0.001)。

表17-3 主要評価項目に対する有効性

	本剤300mg群	プラセボ群
ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測 (FPAS、主要解析)		
イベント発現割合	0.2% (8/3441例)	1.0% (17/1731例)
相対リスク減少率 ^{注1)}	77% (95%信頼区間: 46%, 90%)	
p値 ^{注2)}	<0.001	
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)
相対リスク減少率 ^{注1)}	算出できず	
全体		
イベント発現割合	0.3% (11/3460例)	1.0% (17/1737例)
相対リスク減少率 ^{注1)}	68% (95%信頼区間: 32%, 85%)	

注1) 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

注2) 有意水準両側5%

より長期間の有効性を検討するために行った追加解析 (投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに196日) では、FPASにおいて、イベント発現割合は本剤群0.3% (11/3441例)、プラセボ群1.8% (31/1731例) であり、相対リスク減少率は83% (95%信頼区間: 66%, 91%) であった (p < 0.001)。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-4のとおりであった。

表17-4 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 ・60歳以上 ・肥満(BMI30kg/m²以上) ・うっ血性心不全 ・慢性閉塞性肺疾患 ・慢性腎臓病(GFR30mL/分/1.73m²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 ・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°C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

本剤群の追加解析時点(投与後追跡期間の中央値は137日)の副作用の発現割合は8.5%(293/3461例)であり、発現割合が1%以上の副作用は頭痛1.7%(59/3461例)及び疲労1.2%(43/3461例)であった。

17.1.3 海外第III相試験(STORM CHASER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18歳以上の被験者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁷⁾であり、本剤300mg(チキサゲピマブ150mg及びシルガピマブ150mgを逐次投与)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後183日目までのSARS-CoV-2による感染症の症状の発現、かつRT-PCR陽性の確認(イベント)に基づく相対リスク減少率[(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]であった。

主要解析(投与後追跡期間の中央値は本剤群49日、プラセボ群48日)では、全体集団(FAS)において、イベント発現割合は本剤群3.1%(23/749例)、プラセボ群4.6%(17/372例)であり、相対リスク減少率は33%(95%信頼区間:-26%, 65%)であった(p=0.212)。

表17-5 主要評価項目に対する有効性(主要解析)

	本剤300mg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 ^{注1)}	33%(95%信頼区間:-26%, 65%)	
p値 ^{注2)}	0.212	

注1)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

注2)有意水準両側5%

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-6のとおりであった。

表17-6 主な選択・除外基準

選択基準	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) ・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 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 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
除外基準	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 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

本剤群の追加解析時点(投与後追跡期間の中央値は121日)の副作用の発現割合は4.5%(34/749例)であり、発現割合が1%以上の副作用は頭痛1.2%(9/749例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チキサゲピマブ及びシルガピマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)上の各抗体が互いに重複しない部位に同時に結合し、SARS-CoV-2に対する中和作用を示す^{8),9),10)}。なお、*in vitro*において、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞貪食(ADCP)、抗体依存性補体沈着(ADCD)及び抗体依存性ナチュラルキラー細胞活性(ADNKA)はほぼ認められなかった^{8),11)}。

18.2 *In vitro*におけるウイルス中和活性

野生型のSARS-CoV-2の臨床分離株(USA-WA1/2020株)に対して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用は濃度依存的な中和作用を示し、50%有効濃度(EC₅₀)は10ng/mLであった(Vero E6細胞)^{8),12)}。

alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、delta株(B.1.617.2系統)、iota株(B.1.526系統)、kappa株(B.1.617.1系統)及びepsilon株(B.1.427/B.1.429系統)の臨床分離株に対して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用の中和活性のEC₅₀は野生型の0.3~3.8倍であった¹³⁾。また、alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、delta株(B.1.617.2、AY.1/AY.2系統)、eta株(B.1.525系統)、iota株(B.1.526系統)、kappa株(B.1.617.1系統)、lambda株(C.37系統)、mu株(B.1.621系統)、epsilon株(B.1.427/B.1.429系統)及びzeta株(P.2系統)のスパイク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して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用の中和活性のEC₅₀は野生型の0.7~7.5倍であった¹³⁾。

Omicron株(B.1.1.529系統)のうち、BA.1、BA.1.1及びBA.2系統の臨床分離株に対して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用の中和活性のEC₅₀はそれぞれ野生型の12~30、176及び5.4倍であった¹⁴⁾。また、BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.3及びBA.4/BA.5系統のスパイク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して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用の中和活性のEC₅₀はそれぞれ野生型の132~183、424、3.2、5、16及び33~65倍であった¹⁴⁾。

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

SARS-CoV-2又はSARS-CoV-2のスパイクタンパク質を発現する組換え水痘性口内炎ウイルスをチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用下で継代培養したところ逃避変異は同定されなかった^{15),16)}。

18.3.2 臨床試験成績

TACKLE試験において、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群の18例のうち、6例で本剤投与後にアレレル頻度3%以上の新たな変異が計35種類認められた。そのうち16種類の変異をそれぞれ有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性が検討され、EC₅₀は野生型の10倍未満であった⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 チキサゲビマブ(遺伝子組換え)

一般的名称

チキサゲビマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Tixagevimab (Genetical Recombination)

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(γ1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。

19.2 シルガビマブ(遺伝子組換え)

一般的名称

シルガビマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Cilgavimab (Genetical Recombination)

本質

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(γ1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。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

チキサゲビマブ製剤1.5mL×1バイアル及び

シルガビマブ製剤1.5mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第I相試験(D8850C00001試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2.2)
- 2) 社内資料：国内第I相試験(D8850C00005試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 3) 社内資料：AZD7442の薬物動態(消失)(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.2.3.1.5)
- 4) 社内資料：国際共同第III相試験(TACKLE試験)(2022年MM月DD日承認、治療CTD2.7.6.2.2)
- 5) WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. Lancet Infect Dis. 2020;20(8):e192-7
- 6) Levin MJ, et al. N Engl J Med. 2022;386(23):2188-200

7) 社内資料：海外第III相試験(STORM CHASER試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2.4)

8) Loo YM, et al. Sci Transl Med. 2022;eabl8124

9) Zost SJ, et al. Nature. 2020;584(7821):443-9.

10) 社内資料：結合キネティクスと作用機序(MCBS7442-0001試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.1)

11) 社内資料：FcのTM置換によるFcエフェクター機能低下(MCBS7442-0007試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.9)

12) 社内資料：SARS-CoV-2に対する中和活性(MCBS7442-0003試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.5)

13) 社内資料：Antiviral Resistance Information(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.10.1、CTD2.6.2.2.10.3)

14) 社内資料：Omicron株に対する中和活性

15) 社内資料：耐性に関連するアミノ酸置換の特定を目的とした中和作用に対するエスケープ変異株の検出(MCBS7442-0010試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.10.2)

16) Dong J, et al. Nature Microbiology. 2021;6:1233-44.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
AZD7442
版番号：■

1.9 一般的名称に係る文書 AZD7442

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1 JAN

本薬の一般的名称（JAN）について、令和3年10月12日付 薬生薬審発1012第1号により以下の通り通知された。

登録番号：303-2-B1

一般的名称：

〔日本名〕 シルガビマブ（遺伝子組換え）

〔英 名〕 Cilgavimab (Genetical Recombination)

本質：

〔日本名〕 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。

〔英 名〕 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.

登録番号：303-2-B2

一般的名称：

〔日本名〕 チキサゲビマブ（遺伝子組換え）

〔英 名〕 Tixagevimab (Genetical Recombination)

本質：

〔日本名〕 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。

〔英 名〕 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.

1.9.2 INN

本薬の国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 85. WHO Drug Information Vol. 35, No. 1, 2021 に収載されている。

国際一般名：Cilgavimab

国際一般名：Tixagevimab

薬生薬審発 1012 第 1 号
令和 3 年 10 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

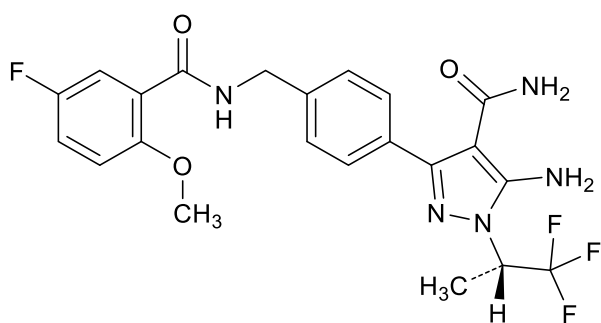
(別表 1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 303-1-A4

JAN (日本名) : ピルトブルチニブ

JAN (英 名) : Pirtobrutinib



$C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$

5-アミノ-3-{4-[(5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド)メチル]フェニル}-1-[(2*S*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド

5-Amino-3-{4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl}-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

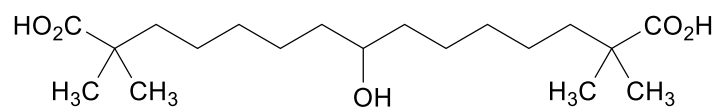
(別表 2) INN に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 303-1-B1

JAN (日本名) : ベムペド酸

JAN (英 名) : Bempedoic Acid



$C_{19}H_{36}O_5$

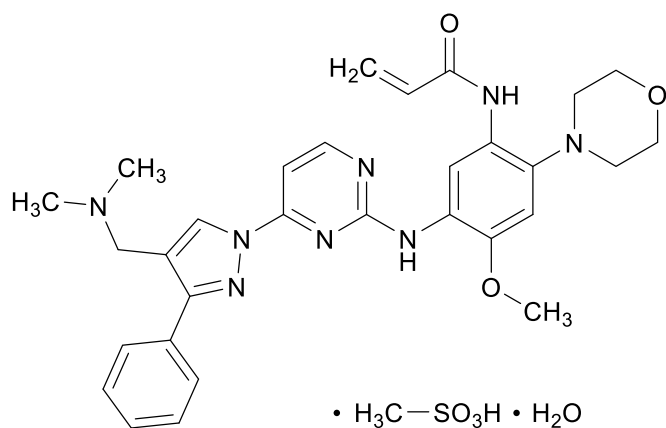
8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチルペンタデカン二酸

8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid

登録番号 303-1-B4

JAN（日本名）：ラゼルチニブメシル酸塩水和物

JAN（英 名）：Lazertinib Mesilate Hydrate



C₃₀H₃₄N₈O₃ • CH₄O₃S • H₂O

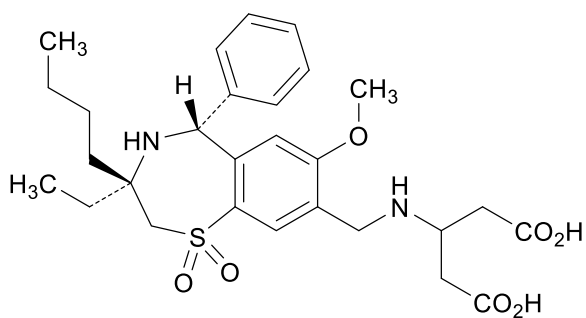
N-{5-[(4-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-1-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]-4-メトキシ-2-(モルホリン-4-イル)フェニル}プロパ-2-エンアミド ーメタンスルホン酸塩一水和物

N-{5-[(4-{4-[(Dimethylamino)methyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl}pyrimidin-2-yl)amino]-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)phenyl}prop-2-enamide monomethanesulfonate monohydrate

登録番号 303-1-B5

JAN（日本名）：リネリキシバット

JAN（英 名）：Linerixibat



C₂₈H₃₈N₂O₇S

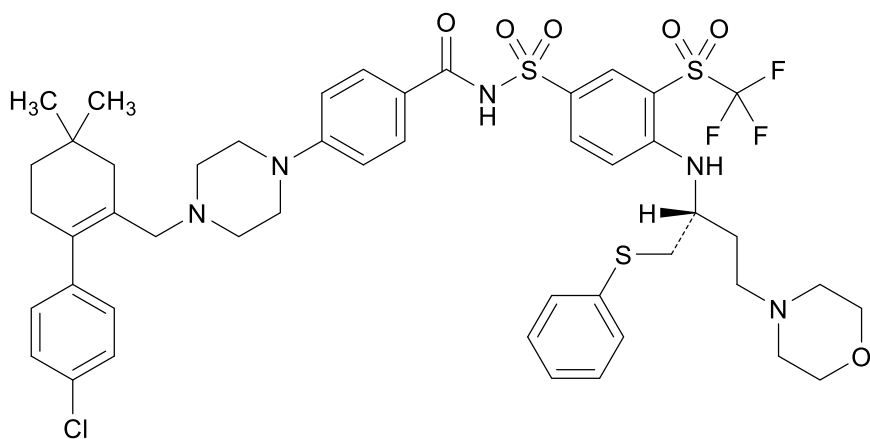
3-({[(3*R*,5*R*)-3-ブチル-3-エチル-7-メトキシ-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1λ⁶,4-ベンゾチアアゼピン-8-イル]メチル}アミノ)ペンタン二酸

3-({[(3*R*,5*R*)-3-Butyl-3-ethyl-7-methoxy-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ⁶,4-benzothiazepin-8-yl]methyl}amino)pentanedioic acid

登録番号 303-1-B7

JAN（日本名）：ナビトクラクス

JAN (英 名) : Navitoclax


$$\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_3$$

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[4-{[(2R)-4-(モルホリン-4-イル)-1-(フェニルスルファニル)ブタン-2-イル]アミノ}-3-(トリフルオロメタンスルホニル)ベンゼンスルホニル]ベンズアミド

4-(4-{{2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethylcyclohex-1-en-1-yl}methyl}piperazin-1-yl)-*N*-[4-{{(2*R*)-4-(morpholin-4-yl)-1-(phenylsulfanyl)butan-2-yl}amino}-3-(trifluoromethanesulfonyl)benzenesulfonyl]benzamide

登録番号 303-2-B1

JAN（日本名）：シルガビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Cilgavimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

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

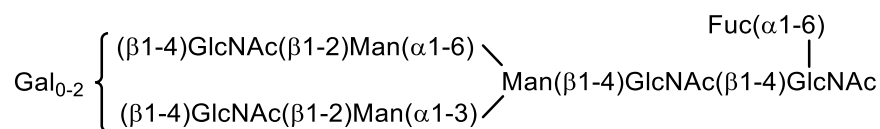
H 鎖

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFR DVWMSWVRQA PGKGLEWVGR
IKSKIDGGTT DYAAPVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLKT EDTAVYYCTT
AGSYYYDTVG PGLPEGKFDY WGQGTLLVTVS 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
PENNYKTTTP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY
TQKSLSLSPG K

H 鎖 N311：糖鎖結合；H 鎖 K461：部分的プロセシング

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

主な糖鎖の推定構造



C₆₆₂₆H₁₀₂₁₈N₁₇₅₀O₂₀₇₈S₄₄（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₂₅₄H₃₄₇₄N₅₉₄O₆₉₄S₁₅

L 鎖 C₁₀₅₉H₁₆₃₉N₂₈₁O₃₄₅S₇

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。

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.

登録番号 303-2-B2

JAN（日本名）：チキサゲビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Tixagevimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

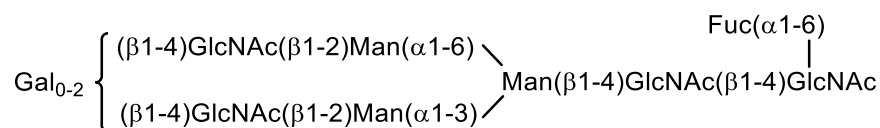
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ HYGSSRGWTF
GQGTKVEIKR TVAAPS VFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW
KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST LTLSKADYEK HKVYACEVTH
QGLSSPVTKS FNRGEC

H 鎖

QMQLVQSGPE VKKPGTSVKV SCKASGFTFM SSAVQWVRQA RGQRLEWIGW
IVIGSGNTNY AQKFQERVTI TRDMSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAAPY
CSSISCNDGF DIWQQGTMTV 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 LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
PGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング
L 鎖 C216－H 鎖 C226，H 鎖 C232－H 鎖 C232，H 鎖 C235－H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₈₈H₁₀₀₃₄N₁₇₄₆O₂₀₃₈S₅₀（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 C₂₂₀₉H₃₄₁₇N₅₈₉O₆₈₄S₂₀

L 鎖 C₁₀₃₅H₁₆₀₄N₂₈₄O₃₃₅S₅

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.

登録番号 303-2-B3

JAN（日本名）：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Pegvaliase (Genetical Recombination)

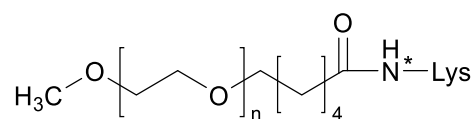
アミノ酸配列

MK	TL	SQ	AQ	SK	TSS	QQ	FS	FTG	NSS	AN	VI	IGN	QKL	TIND	VAR	VAR	NG	TL	VSL
TN	NT	DIL	QGI	QAS	CD	YINN	NA	VES	GE	PI	YGV	TSG	FG	GM	ANV	AI	SREQ	ASEL	
QT	NLV	WFL	KT	GAG	NKL	PLAD	VRA	AM	LL	RRAN	SH	MR	GA	SGIR	LE	LI	KR	MEIF	
LN	AG	VT	PY	VY	EFG	SIG	ASD	LV	PL	SYIT	GS	LIG	LD	PS	FKV	DF	NG	KEM	DAP
TAL	RQ	LN	LSP	LT	LL	PKE	GLA	MM	NG	TS	VMTG	IA	AN	CV	YDTQ	IL	TA	IAM	GVH
AL	DI	QAL	NGT	NQ	SF	HP	FIHN	SK	PH	PG	QLWA	AD	QM	IS	LLAN	SQL	VR	DEL	DG
KH	DY	RDE	HELI	QD	RY	SL	RCLP	QY	LG	PI	VDGI	SQ	IA	KQ	IEIE	IN	SV	TDN	PLI
DVD	NQ	AS	YHG	GN	FL	GQ	YVGM	GMD	HL	RY	YIG	LL	AK	HL	DVQI	ALL	AS	PE	FSN
GL	PP	SL	LGNR	ER	KV	NM	GLKG	LQ	IC	GN	SIMP	LL	TF	YG	NSIA	DR	FP	TH	AEQF
NQ	NIN	SQ	GYT	SAT	LARR	SVD	IF	QNY	VAI	AL	MFG	VQ	AV	DLR	TY	KK	TG	HYDA	
RAS	LSP	ATER	LY	SA	VR	HVVG	QK	PT	SD	RPYI	WND	NE	QGL	DE	HI	AR	IS	ADIA	
AG	GV	IV	QAVQ	DIL	PS	LH													

4

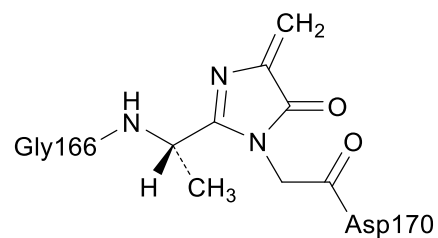
K10, K32, K115, K145, K195, K301, K335, K413, K493, K494, K522 : 主な PEG 結合部位
A167-S168-G169 : メチリデンイミダゾロン化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



*Lys残基のε-アミノ基

メチリデンイミダゾロン部の構造



C₁₀₉₀₄H₁₇₂₈₄N₃₀₅₂O₃₃₁₂S₈₀ (タンパク質部分, 4 量体)

単量体 C₂₇₂₆H₄₃₂₁N₇₆₃O₈₂₈S₂₀

ペグバリアーゼは、遺伝子組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ (EC 4.3.1.24) 類縁体であり、503 及び 565 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser に置換され、167～169 番目の Ala-Ser-Gly からメチリデンイミダゾロンが形成され、サブユニット当たり平均 9 個のメトキシポリエチレングリコール鎖 (分子量: 約 20,000) がカルボニル基を介して結合している (主な PEG 結合部位: Lys 残基)。ペグバリアーゼは、567 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される PEG 化タンパク質 (分子量: 約 917,000) である。

Pegvaliase is a recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) analogue, whose amino acid residues at positions 503 and 565 are substituted by Ser, respectively, and in which methyldene imidazolone is formed from Ala-Ser-Gly at positions 167-169, in addition, to which an average of approximately 9 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 20,000) per subunit are bound via carbonyl groups (major pegylation sites: Lys residues). Pegvaliase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 917,000) composed of 4 subunits consisting of 567 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 85

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 85

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 85

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Recommended INN: List 85**WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021**

Latin , English, French, Spanish: <i>Recommended INN</i>	<i>Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula</i>
<i>DCI Recommandée</i>	<i>Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée</i>
<i>DCI Recomendada</i>	<i>Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada</i>

Please find the names from proposed INN List 124 – COVID-19 (special edition) that have reached the status of recommended INN in annex. Veuillez trouver les noms de la Liste 124 des DCI proposées – COVID-19 (édition spéciale) ayant atteint le statut de DCI recommandées en annexe. Por favor, abajo se encuentran los nombres de la Lista 124 de DCI propuestas – COVID-19 (edición especial) que han alcanzado el estatus de DCI recomendadas.

cilgavimabum

cilgavimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) protein, receptor binding domain (RBD)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-461) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-15*01 (96.0%) - (IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.10.22] (26-33.51-60.99-120) (1-131) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1, G1v21 CH2 Y15.1, T16, E18, G1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116 (CH1 R120 (228) (132-229), hinge 1-15 (230-244), CH2 L1.3>F (248), L1.2>E (249), M15.1>Y (266), S16>T (268), T18>E (270), P116>S (345) (245-354), CH3 E12 (370), M14 (372) (355-459), CHS (460-461)) (132-461)], (234-219')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (96.0%) - IGKJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [12.3.8] (27-38.56-58.95-102) (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (240-240":243-243")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

cilgavimab

immunoglobuline G1-kappa anti-[*Homo sapiens* protéine spike (S) du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), domaine de liaison au récepteur (RBD)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-461) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-15*01 (96.0%) - (IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.10.22] (26-33.51-60.99-120) (1-131) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1, G1v21 CH2 Y15.1, T16, E18, G1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116 (CH1 R120 (228) (132-229), charnière 1-15 (230-244), CH2 L1.3>F (248), L1.2>E (249), M15.1>Y (266), S16>T (268), T18>E (270), P116>S (345) (245-354), CH3 E12 (370), M14 (372) (355-459), CHS (460-461)) (132-461)], (234-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (96.0%) - IGKJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [12.3.8] (27-38.56-58.95-102) (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (240-240":243-243")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

cilgavimab

inmunoglobulina G1-kappa anti-[*Homo sapiens* proteína espícula (S) del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV-2), dominio de unión al receptor (RBD)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-461) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-15*01 (96.0%) - (IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.10.22] (26-33.51-60.99-120) (1-131) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1, G1v21 CH2 Y15.1, T16, E18, G1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116 (CH1 R120 (228) (132-229), bisagra 1-15 (230-244), CH2 L1.3>F (248), L1.2>E (249), M15.1>Y (266), S16>T (268), T18>E (270), P116>S (345) (245-354), CH3 E12 (370), M14 (372) (355-459), CHS (460-461)) (132-461)], (234-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-219') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (96.0%) - IGKJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [12.3.8] (27-38.56-58.95-102) (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (240-240":243-243")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hámster chino (CHO), forma glicosilada alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFR DVWMSWVRQA PGKGLEWVGR 50
 IKSIDGGT DYAAPVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNLSKT EDTAVYYCTT 100
 AGSYYYDTVG PGLPEGKFDY WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS 150
 GGTAALGCLV KDYFPEPFTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV 200
 TVPSSSLGTQ TYICNVNHPK SNKVDKRVK PKSCDKHTC PPCPAPEFEG 250
 GPSVFLFPPK PKDTLYITRE PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN 300
 AKTKPREQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPASIEKTI 350
 SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ 400
 PENNYKTTTP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNYH 450
 TQKSLSLSPG K 461

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQP 50
 KLLMYWASTR ESGVPDRFSG SGSGAEFTLT ISSLQAEDVA IYYCQQYYST 100
 LTFGGGTKEV IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219

Post-translational modifications

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-98 158-214 275-335 381-439
 22"-98" 158"-214" 275"-335" 381"-439"

Intra-L (C23-C104) 23"-94" 139"-199"
 23"-94" 139"-199"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 234-219' 234"-219"

Inter-H-H (h 11, h 14) 240-240" 243-243"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:

311, 311"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires
 complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarijos complejos fucosilados.

C-terminal lysine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal

H CHS K2:

461, 461"

dazcapistat

dazcapistat

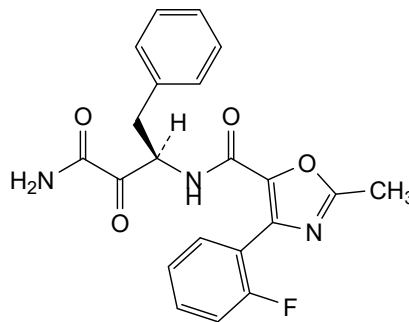
rac-N-[(2R)-4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl]-4-
(2-fluorophenyl)-2-methyl-1,3-oxazole-5-carboxamide

dazcapistat

rac-N-[(2R)-4-amino-3,4-dioxo-1-phénylbutan-2-yl]-4-
(2-fluorophényl)-2-méthyl-1,3-oxazole-5-carboxamide

dazcapistat

rac-N-[(2R)-4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-4-(2-
fluorofenil)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida

C₂₁H₁₈FN₃O₄

and enantiomer
 et énantiomère
 y enantiómero

eclitasertibum

eclitasertib

5-benzyl-*N*-[(3*S*)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-
 tetrahydropyrido[3,2-*b*][1,4]oxazepin-3-yl]-1*H*-1,2,4-
 triazole-3-carboxamide

subasumstatum

subasumstat

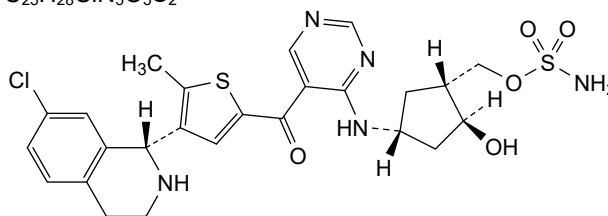
{{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{4-[(1*R*)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl]-5-methylthiophene-2-carbonyl}pyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

subasumstat

sulfamate de {{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{4-[(1*R*)-7-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]-5-méthylthiophène-2-carbonyl}pyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl)méthyle

subasumstat

sulfamato de {{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{4-[(1*R*)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolein-1-il]-5-metiltiofeno-2-carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo

C₂₅H₂₈ClN₅O₅S₂**tixagevimabum #**

tixagevimab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) protein, receptor binding domain (RBD)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-58*01 (98.0%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (93.8%)) CDR-IMGT [8.8.16] (26-33.51-58.97-112) (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1, G1v21 CH2 Y15.1, T16, E18, G1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116 (CH1 R120 (220) (124-221), hinge 1-15 (222-236), CH2 L1.3>F (240), L1.2>E (241), M15.1>Y (258), S16>T (260), T18>E (262), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-216')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* (1'-216') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (98.9%) -IGKJ1*01 (100%)) CDR-IMGT [7.3.10] (27-33.51-53.90-99) (1'-109') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (155), V101 (193) (110'-216')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

tixagévimab

immunoglobuline G1-kappa anti-[*Homo sapiens* protéine spike (S) du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), domaine de liaison au récepteur (RBD)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*; chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-58*01 (98.0%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (93.8%)) CDR-IMGT [8.8.16] (26-33.51-58.97-112) (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1, G1v21 CH2 Y15.1, T16, E18, G1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116 (CH1 R120 (220) (124-221), charnière 1-15 (222-236), CH2 L1.3>F (240), L1.2>E (241), M15.1>Y (258), S16>T (260), T18>E (262), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-216')-disulfure avec la chaîne légère kappa *Homo sapiens* (1'-216') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (98.9%) -IGKJ1*01 (100%)) CDR-IMGT [7.3.10] (27-33.51-53.90-99) (1'-109') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (155), V101 (193) (110'-216')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

tixagevimab

inmunoglobulina G1-kappa anti-[*Homo sapiens* proteína espícula (S) del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV-2), dominio de unión al receptor (RBD)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-453) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-58*01 (98.0%) -(IGHD) -IGHJ3*02 (93.8%)) CDR-IMGT [8.8.16] (26-33.51-58.97-112) (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*03 G1m3, nG1m1, G1v21 CH2 Y15.1, T16, E18, G1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116 (CH1 R120 (220) (124-221), bisagra 1-15 (222-236), CH2 L1.3>F (240), L1.2>E (241), M15.1>Y (258), S16>T (260), T18>E (262), P116>S (337) (237-346), CH3 E12 (362), M14 (364) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-216')-disulfuro con la cadena ligera kappa *Homo sapiens* (1'-216') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (98.9%) -IGKJ1*01 (100%)) CDR-IMGT [7.3.10] (27-33.51-53.90-99) (1'-109') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%) Km3 A45.1 (155), V101 (193) (110'-216')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hámster chino (CHO), forma glicosilada alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

QMQLVQSGPE VKKPGTTSVKV SCKASGFTFM SSAVQWVRQA RGQRLEWIGW 50
IVIGSGNTNY AQKFQERVIT TRDMSTSTAY MELSSLRSSE TAVYYCAAPY 100
CSSISCNDFG DIWQGTMTV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEF EGGPSVFLFP 250
PKPKDTLIT REPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPASIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS REEMTKNQS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKQSLSL 450
PGK 453

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ HYGSSRGWTF 100
GQGTKEVIRK TAAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW 150
KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSYSLSSST LTLSKADYEK HKVYACEVTH 200
QGLSSPVTKS FNRGEC 216

```

Post-translational modifications

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 101-106 150-206 267-327 373-431
22"-96" 101"-106" 150"-206" 267"-327" 373"-431"

Intra- H (CDR3) 101-106
101"-106"

Intra-L (C23-C104) 23'-89' 136'-196'
23"-89" 136"-196"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 226-216' 226"-216"
Inter-H-H (h 11, h 14) 232-232" 235-235"

N-terminal glutamine cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)

H VH Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
303, 303"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires
complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenaricos complejos fucosilados.

C-terminal lysine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal

H CHS K2:
453, 453"

tozinameranum #

tozinameran

messenger RNA (mRNA), 5'-capped, encoding a full-length, codon-optimised pre-fusion stabilised conformation variant (K986P and V987P) of the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, GenBank: MN908947.3) spike (S) glycoprotein, flanked by 5' and 3' untranslated regions and a 3' poly(A) tail; contains N1-methylpseudouridine instead of uridine (all-U>m¹Ψ).

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD7442

版番号：■

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
AZD7442

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1 現行

化学名・別名	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（γ1 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。 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（γ1 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。
構 造 式	アミノ酸配列は別紙のとおり
効 能 ・ 効 果	SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制
用 法 ・ 用 量	通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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 300mg を併用により筋肉内注射することもできる。
劇薬等の指定	
市 販 名 及 び 有効成分・分量	市販名：エバシエルド筋注セット 1 バイアル（1.5mL）中チキサゲビマブ（遺伝子組換え）150mg 含有 1 バイアル（1.5mL）中シルガビマブ（遺伝子組換え）150mg 含有

毒

性

単回投与毒性

動物種	性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
カニクイザル	雌雄	静脈内	600 ^a	600 超
		筋肉内	150 ^b	150 超

a: チキサゲビマブ 300 mg/kg 及びシルガビマブ 300 mg/kg を単回持続静脈内投与

b: チキサゲビマブ 75 mg/kg 及びシルガビマブ 75 mg/kg を単回筋肉内投与

反復投与毒性

該当なし

副作用

副作用発現率（臨床検査異常を含む）

PROVENT 試験：本剤群 3461 例中 293 例（8.5%）

副作用の種類	例数
頭痛	59 例
疲労	43 例

等

STORM CHASER 試験：本剤群 749 例 34 例（4.5%）

有害事象の種類	例数
頭痛	9 例

等

会社

アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入

別紙

チキサゲビマブ（遺伝子組換え）

図 1 アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

```

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

H 鎖

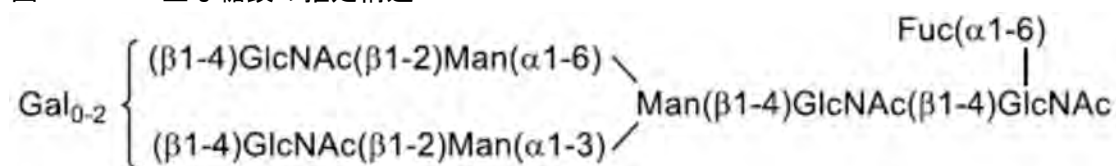
```

QMQLVQSGPE VKKPGTSVKV SCKASGFTFM 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 LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLSL
PGK
  
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング

L 鎖 C216 – H 鎖 C226, H 鎖 C232 – H 鎖 C232, H 鎖 C235 – H 鎖 C235：ジスルフィド結合

図 2 主な糖鎖の推定構造



シルガビマブ（遺伝子組換え）

図 3 アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

```

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

```

H 鎖

```

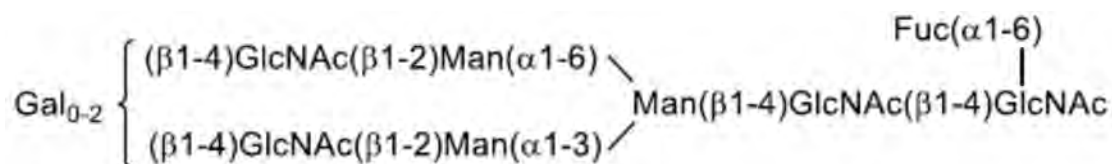
EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFR DVWMSWVRQA PGKGLEWVGR
IKSKIDGGTT DYAAPVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLKT EDTAVYYCTT
AGSYYYDTVG PGLPEGKFDY WQGTGLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS
GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKHTTC PPCPAPEFEG
GPSVFLFPPK PKDTLYITRE PEVTCVVVDV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

```

H 鎖 N311：糖鎖結合；H 鎖 K461：部分的プロセシング

L 鎖 C219 – H 鎖 C234, H 鎖 C240 – H 鎖 C240, H 鎖 C243 – H 鎖 C243：ジスルフィド結合

図 4 主な糖鎖の推定構造



1.10.2 変更

化学名・別名					
構 造 式					
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 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 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 300mg を併用により筋肉内注射することもできる。				
劇薬等の指定					
市 販 名 及 び 有効成分・分量					
毒 性					
副 作 用	副作用発現率（臨床検査異常を含む） TACKLE 試験：本剤群 452 例中 23 例（5.1%） <table border="1"> <tr> <td>有害事象の種類</td><td>例数</td></tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td><td>8 例</td></tr> </table> 等	有害事象の種類	例数	注射部位疼痛	8 例
有害事象の種類	例数				
注射部位疼痛	8 例				
会 社					

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	チキサゲビマブ（遺伝子組換え） シルガビマブ（遺伝子組換え）
販売名：	エバシエルド筋注セット
申請者：	アストラゼネカ株式会社
効能・効果：	SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制
用法・用量：	通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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 300mg を併用により筋肉内注射することもできる。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用→使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織、 ☐ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☐ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）
生物由来原料等の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付き、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 注 1), 注 2)	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 注 3)	チキサゲビマブ及びシルガビマブ原薬の製造に使用する MCB 及び WCB は CHO-K1 細胞株より樹立した。 MCB 及び WCB の外来性感染性物質に関する試験を実施し、細菌、真菌、マイコプラズマ及びウイルスに汚染されていないことを確認したものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 注 4)	該当しない
製造工程の概要（フローチャート） 注 5) 注 6) （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 注 7)	別紙 2 参照

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1：原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の流れ図を図 1（チキサゲビマブ）及び図 2（シルガビマブ）に示す。ウイルスの不活化及び除去処理は太字で示す。

図 1 チキサゲビマブ原薬の製造工程の流れ図

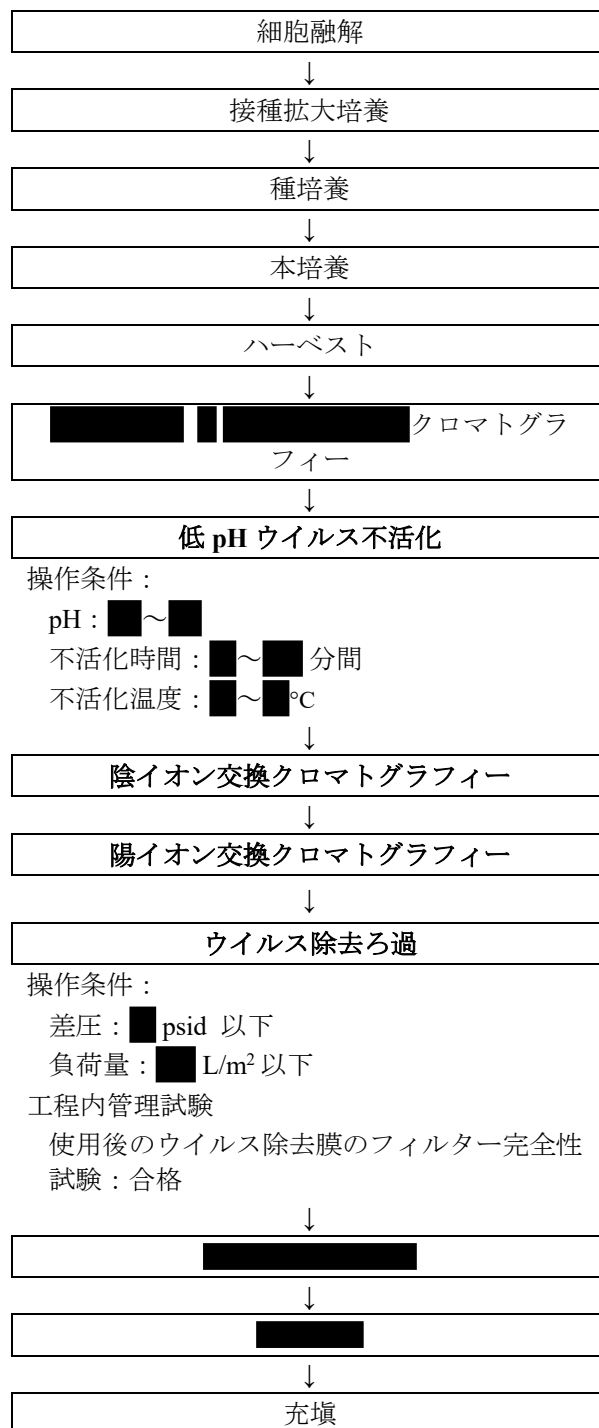
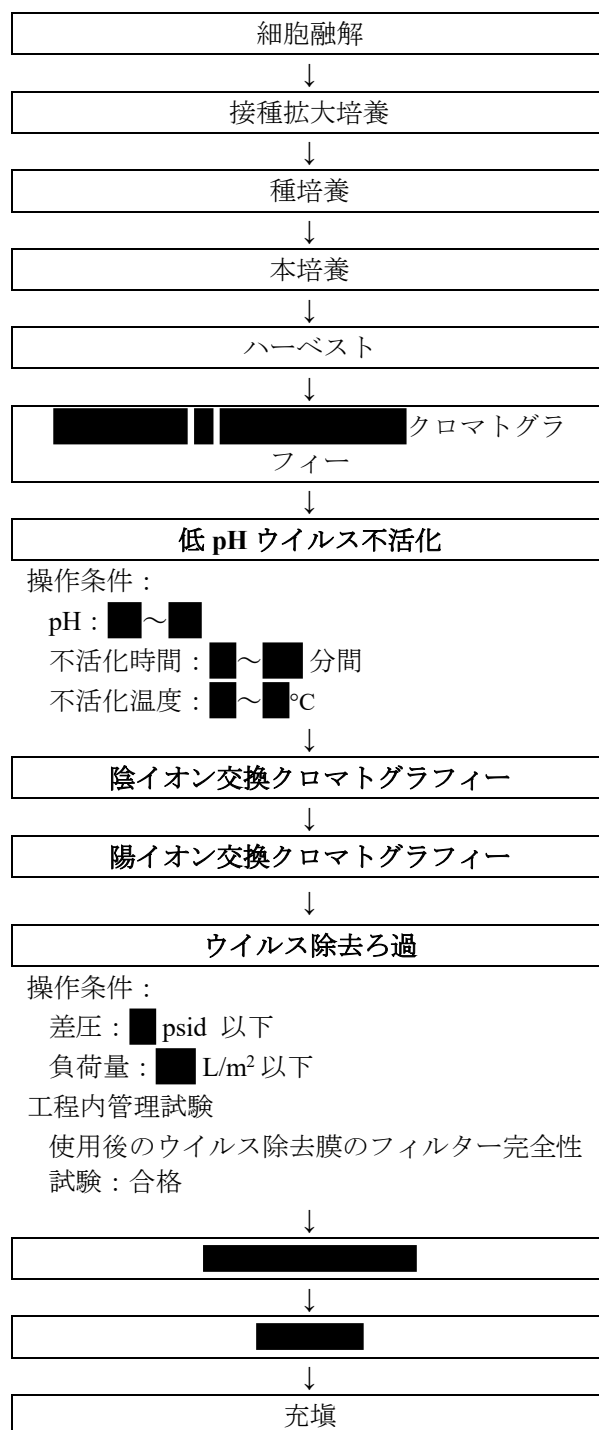


図 2 シルガビマブ原薬の製造工程の流れ図



別紙 2：ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスクリアランス試験結果の概要並びに各ウイルスの対数減少値（LRV）を表 1（チキサゲビマブ）及び表 2（シルガビマブ）に示す。

表 1 チキサゲビマブ原薬の製造工程のウイルスクリアランス試験の結果（LRV ± 95% CI）

Purification Step	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
Low pH Treatment				
Anion Exchange Chromatography				
Cation Exchange Chromatography				
Virus Filtration				
Cumulative LRV	> 18.30	> 16.74	9.21	> 8.94
Cumulative LRV ^a				

LRV = log₁₀ reduction value;

^a .

表 2 シルガビマブ原薬の製造工程のウイルスクリアランス試験の結果（LRV ± 95% CI）

Purification Step	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
Low pH Treatment				
Anion Exchange Chromatography				
Cation Exchange Chromatography				
Virus Filtration				
Cumulative LRV	> 20.49	> 16.82	> 10.49	> 8.68
Cumulative LRV ^a				

LRV = log₁₀ reduction value;

^a .

以上

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
該当なし							
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
該当なし							
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	D8850C00001試験治験総括報告書	AstraZeneca	2020.08- 2022.03	海外	社内資料	評価	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	VDM (Viral Dynamic Modelling) Report	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.4.2.2	E-R (Exposure Response) Memo	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	D8851C00001 (TACKLE)試験治験総括報告書	AstraZeneca	2021.01- 継続中	国内/海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	TACKLE Japan Tables	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	—
5.3.5.3.2	TACKLE Japan Figures	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	—
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	症例一覧表	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.2	有害事象一覧表	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.4 参考文献							
M2.5で引用した文献を添付した。							