

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] カビゲイル注射液300mg
[一 般 名] シパビバルト（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 7 月26日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討するとともに、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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] カビゲイル注射液 300 mg
[一 般 名] シパビバルト（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 7 月 26 日

令和 6 年 11 月 25 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
17	16～17	6.2.1.2 海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.5.1.2 : D7000C00001 試験・安全性コ ホート<2022 年 12 月～ <u>継続中</u> （20■ 年 ■ 月データカットオフ）>）	6.2.1.2 海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.5.1.2 : D7000C00001 試験・安全性コ ホート<2022 年 12 月～ <u>20■ 年 ■ 月</u> （20■ 年 ■ 月データカットオフ）>）

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 6 年 11 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] カビゲイル注射液 300 mg
[一 般 名] シパビバルト（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 7 月 26 日
[剤形・含量] 1 バイアル（2.0 mL）中にシパビバルト（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] シパビバルトは、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 に由来し、H 鎖の 6 個のアミノ酸残基が置換（L242F、L243E、M260Y、S262T、T264E、P339S）されている。シパビバルトは、CHO 細胞により産生される。シパビバルトは、455 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 215 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 148,000）である。Sipavibart is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1, in which amino acid residues in the H-chain are substituted at 6 positions (L242F, L243E, M260Y, S262T, T264E, P339S). Sipavibart is produced in CHO cells. Sipavibart is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 455 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

QSVVTQPPSA	SGSLGQSVTI	SCTGTSSDVG	GYNYVSWYQQ	HPGKAPKLMI
FEVSKRPSGV	PDRFSGSKSG	NTASLTVSGL	QAEDEADYYC	SSYAGNKGVF
GGGTKLTVLG	QPKAAPSVTL	FPPSSEELQA	NKATLVCLIS	DFYPGAVTVA
WKADSSPVKA	GVETTTTPSKQ	SNNKYAASSY	LSLTPEQWKS	HRSYSCQVTH
EGSTVEKTVA	PTECS			

H 鎖

```

EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFPFD DYAIHWVRLA PGKGLEWVSS
ISWDSGSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGA
FPGYSSGWYY GLEVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL
FPPKPKDTLY ITREPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPASI EKTISKAKGQ
PREPQVYTLF PSREEMTKNQ VSLTCLVKG F YPSDIAVEWE SNGQPENNYK
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS
LSPGK

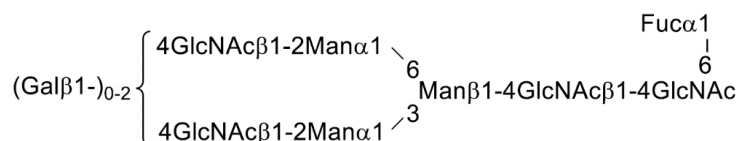
```

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：H 鎖 C228－L 鎖 C214、H 鎖 C234－H 鎖 C234、H 鎖 C237－H 鎖 C237

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 E1、L 鎖 Q1、糖鎖結合：H 鎖 N305、部分的プロセシング：H 鎖 K455

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：C₆₄₃₀H₉₈₈₀N₁₇₀₄O₂₀₂₂S₄₀（タンパク質部分、4本鎖）

H 鎖 C₂₂₂₇H₃₄₁₂N₅₈₈O₆₈₃S₁₄

L 鎖 C₉₈₈H₁₅₃₂N₂₆₄O₃₂₈S₆

分子量：約 148,000

[特記事項] 迅速審査（令和 6 年 8 月 2 日付け医薬薬審発 0802 第 6 号）

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

[用法及び用量]

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、シパビバルト（遺伝子組換え）300 mg を大腿前外側部に筋肉内注射する。なお、筋肉内注射が困難又は適切ではない場合、静脈内注射すること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討するとともに、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。

審査報告 (1)

令和 6 年 10 月 15 日

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

申請品目

[販 売 名] カビゲイル注射液 300 mg

[一 般 名] シパビバルト（遺伝子組換え）

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 令和 6 年 7 月 26 日

[剤形・含量] 1 バイアル（2 mL）中にシパビバルト（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、シパビバルト（遺伝子組換え）300 mg を筋肉内注射あるいは静脈内注射する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	43
10. その他	45

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は SARS-CoV-2 による感染症であり、発症すると咽頭痛、鼻汁等の上気道症状に加え、倦怠感、発熱、筋肉痛等の全身症状が認められることが多いとされている。免疫機能低下等の重症化リスク因子を有する患者では、下気道まで感染が進展し、急性呼吸窮迫症候群、多臓器不全等に至る場合もある¹⁾。2023 年 5 月 5 日に WHO から COVID-19 による国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態の終結が宣言され、本邦では 2023 年 5 月 8 日以降は「新型コロナウイルス感染症」の感染症法²⁾上の位置付けが新型インフルエンザ等感染症から 5 類感染症に変更された。その後、現在でも SARS-CoV-2 の新たな変異株の出現とそれに伴う感染症流行の波が繰り返されている。

本邦では、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンが複数製造販売承認されているが、免疫機能の低下等により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又は過敏症反応等によりワクチン接種が推奨されない者に対しては、「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」を効能・効果として中和抗体薬（販売名：エバシエルド筋注セット、ロナプリーブ注射液セット 300 及び同注射液セット 1332）が承認され、臨床で使用されている。しかしながら、これらの中和抗体薬では、BQ.1 系統以降の流行株に対し、中和活性の大幅な低下が認められている³⁾。

本薬は、英国 AstraZeneca 社により創製された SARS-CoV-2 に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、宿主細胞への侵入時に重要となる SARS-CoV-2 の S タンパク質 RBD に結合することで、SARS-CoV-2 の感染性を中和し、COVID-19 の発症を抑制する。現在使用されている既承認薬と作用機序は同様であるが、本薬は、現在流行しているオミクロン株に対しても幅広く中和活性を示すことを期待して設計されている。

2022 年 12 月から、免疫抑制状態にある被験者等を対象に海外第 I/III 相試験（D7000C00001 試験）等が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

2024 年 10 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。なお、本申請では、EMA の OPEN initiative⁴⁾の一環として、EMA 等の海外規制当局と審査に関する情報共有が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.1）感染歴を有するドナー由来のメモリーB 細胞⁵⁾から、BA.1 系統の S タンパク質に結合する細胞が選別され、当該細胞に由来する抗体を基に最適化された可変領域をコードする遺伝子断片、定常領域をコードする遺伝子断片等を含む本薬の遺伝子発現構成体が構築された。なお、血清中半減期の延長を目的とした YTE 置換（M252Y、S254T 及び T256E⁶⁾；Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 6147-53）並びに FcγR 及び C1q への結合性低下を目的とした TM 置換（L234F、L235E 及び P331S⁶⁾；Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2008; 64: 700-4）が Fc 部位に導入されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

¹⁾ 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）・診療の手引き第 10.1 版（2024 年 4 月 23 日）

²⁾ 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成十年法律第百十四号）

³⁾ エバシエルド筋注セット 添付文書等

⁴⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/opening-procedures-ema-non-eu-authorities-open-initiative>（最終確認日：2024 年 10 月 11 日）

⁵⁾ Cell 2022; 185: 2116-31

⁶⁾ Eu 番号（Proc Natl Acad USA 1969; 63: 78-85）

MCB、WCB、EOPCB 及び LIVCA 段階の細胞に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

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

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞融解、接種拡大培養、種培養、本培養、ハーベスト、[REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] [REDACTED] ウイルス不活化、[REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、[REDACTED]・[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] [REDACTED] ウイルス不活化、[REDACTED] [REDACTED] クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB、EOPCB 及び LIVCA 段階の細胞について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、透過型電子顕微鏡観察を除いて工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
[REDACTED] [REDACTED] ウイルス不活化				
[REDACTED] クロマトグラフィー				
[REDACTED] クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	>24.92 ^{a)}	>23.73 ^{a)}	>16.36 ^{a)}	>9.82

a) ウイルス除去ろ過工程について、[REDACTED] が [REDACTED] として、[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] に利用されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には [REDACTED] [REDACTED] が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、翻訳後修飾（糖鎖付与、酸化、リン酸化、水素結合、二硫橋形成）、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション、不溶性微粒子
糖鎖構造	N-結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	SARS-CoV-2 S タンパク質結合活性 FcγR 結合親和性、FcRn 結合活性
	In vitro ウイルス中和活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- *in vitro* ウイルス中和活性は、以下の 3 試験にて検討され、いずれの試験でも本薬による濃度依存的な中和活性が確認された。
 - ① SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.1) 及び [REDACTED] 細胞を用いた [REDACTED] を指標とする SARS-CoV-2 中和活性試験
 - ② SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.1) の S タンパク質を発現させた [REDACTED] (疑似ウイルス粒子) 及び ACE2 を発現させた [REDACTED] 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイによる疑似ウイルス中和活性試験
 - ③ 11 アミノ酸のペプチドタグを標識した SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.1) の S タンパク質を [REDACTED]、そのペプチドタグに結合する [REDACTED] で標識した ACE2 を発現させた [REDACTED] 細胞及び基質を用いた発光検出法によるウイルス様粒子中和活性試験

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1における特性解析結果等に基づき、XXXXXXXXXX、XXXXXXX、XXXXXXX
XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX

が目的物質関連物質とされた。高分子種、切断体、不純物A*、不純物B*、不純物C* 及び 不純物D* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、高分子種及び切断体は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不純物C* 及び 不純物D* は製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。不純物A* 及び不純物B*は、これまでの製造実績において一貫して低値で推移していることから、日常的な管理は不要とされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J* 及び 不純物K* が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP 及び 不純物E* は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J* 及び 不純物K* は、リスクアセスメントが実施され、低リスクと判断された。なお、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（CE-SDS（非還元）及びSEC）、cIEF、HCP、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（ELISA）、ポリソルベート 80 含量及び定量法（紫外可視吸光度測定法）設定されている（2.R.1 参照）。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	■■■■■	4	−40±10℃	■ カ月 a)	■■■■■製容器
	■■■■■	6	−40±5℃	■ カ月 b)	
加速試験	■■■■■	4	5±3℃	■ カ月	
	■■■■■	6		■ カ月 c)	
苛酷試験	■■■■■	3	30±2℃/65±5%RH	■ カ月	
	■■■■■	6			

a) 1 ロットは ■ カ月。■ カ月まで実施中。

b) 3 ロットは ■ カ月。■ カ月まで実施中。

c) 3 ロットは ■ カ月。■ カ月まで実施中。

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、■ における ■ の減少傾向及び ■ の増加傾向、■ における ■ の減少傾向及び ■ の増加傾向、並びに ■ の ■ の減少傾向及び ■ の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、■ 製容器を用いて、 $-45 \sim -35^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、■ カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（4 mL）に、本薬 300 mg を含有する内容液 2 mL を充填した水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、■ ・ ■ 、 ■ 、 ■ 、 ■ 、 ■ 、 ■ 、 ■ ・ ■ 、無菌ろ過、無菌充填・ ■ ・ ■ 、 ■ ・ ■ 、及び表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、■ 及び ■ ・ ■ ・ ■ 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には ■ で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（非還元）及び SEC）、cIEF、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（ELISA）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている（2.R.1 参照）。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法 a)	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		3	5±3℃	18 カ月 b)	ガラスバイアル 及び 及び クロロブチルゴム栓
		3		12 カ月 c)	
加速試験		3	25±2℃/60±5%RH	3 カ月	
		3		6 カ月	
苛酷試験		3	30±2℃/65±5%RH	3 カ月	
		3			
光安定性		1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 「XXXXXXXXXX」では XXXXXXXXXX の原薬、「XXXXXXXXXX」では XXXXXXXXXX の原薬がそれぞれ用いられている。

b) XXXX カ月まで実施中

c) 1 ロットは 9 カ月。XXXX カ月まで実施中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、XXXXXXXXXXにおける XXXXXXXXXXの減少傾向及び XXXXXXXXXXの増加傾向、XXXXにおける XXXXXXXXXXの減少傾向及び XXXXXXXXXXの増加傾向、並びに XXXXの XXXXXXXXXXの減少傾向及び XXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び XXXX XXXXクロロブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる品質の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

• CQA の特定

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

CQA：高分子種、切断体、XXXXXXXXXX不純物A*、XXXXXXXXXX高次構造、不純物B*、不純物C*、XXXXXXXXXX不純物D*、宿主細胞由来 DNA、HCP、XXXXXXXXXX不純物E*、色調、澄明性、pH、タンパク質含量、ポリソルベート 80 濃度、XXXXXXXXXX、採取容量、容器施栓系の完全性、XXXXXXXXXX、XXXX無菌、エンドトキシン、ウイルス安全性、マイコプラズマ、目的物質との同一性、力価及び FcRn 結合

• 工程の特性解析

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

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 生物活性の管理について

SARS-CoV-2 は、S タンパク質が宿主細胞への侵入に関与する唯一の膜タンパク質であり、本薬は S タンパク質の RBD に結合して受容体 (ACE2) との結合を阻害することで、SARS-CoV-2 に対する中和活性を示すと考えられている。申請者は、本薬と S タンパク質の結合が作用機序において重要な要素であることから、原薬及び製剤の生物活性試験としては S タンパク質との結合活性 (ELISA) を設定することとし、中和活性の評価は不要と判断していた。

機構は、本薬の S タンパク質に対する結合活性試験は、本薬が SARS-CoV-2 に対する中和活性を示すための一連の過程のうち、上流の一部作用のみを評価する試験系であることから、本薬の作用機序全体をより反映した試験系として、*in vitro* ウイルス中和活性試験を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及び本薬の劣化試料を用いて実施した特性解析において、[redacted] [redacted] [redacted] こと等から、[redacted] [redacted] [redacted] を、[redacted] 及び [redacted] が [redacted]、原薬及び製剤の規格及び試験方法に設定する旨回答した。

機構は、申請者の対応方針を了承した。

2.R.2 新添加剤について

本剤には、筋肉内投与における使用前例量を上回る L-アルギニン塩酸塩が添加剤として含まれる。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-アルギニン塩酸塩は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

申請者は、L-アルギニン塩酸塩の安全性について、以下のように説明している。

全身毒性の観点について、本剤の申請用法・用量（筋肉内投与）に基づく L-アルギニン塩酸塩の 1 日最大投与量（92.7 mg/日）は、静脈内投与における L-アルギニン塩酸塩の使用前例（120 mg/日；医薬品添加物事典 薬事日報社, 2021; p.32-33）の範囲内である。また、局所毒性の観点について、カニクイザルを用いた 3 週間反復静脈内及び筋肉内投与毒性試験（1 回/週）において、L-アルギニン塩酸塩 約 46 mg/kg（本薬 150 mg/kg を投与した際に含まれる L-アルギニン塩酸塩の投与量）を筋肉内投与したとき、投与部位において局所刺激性を示唆する所見は認められなかったことから、特段の懸念はないと判断した。

以上より、当該添加物について、安全性上の懸念は低いと考えられた。

機構は、以上の評価結果を踏まえ、L-アルギニン塩酸塩の製剤中の使用量（92.7 mg/日）において、筋肉内投与時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。本薬の非臨床薬理試験では、本薬のほか、表 5 に示す抗体が用いられた。なお、本項での測定結果等は平均値で示す。

表 5 非臨床薬理試験で用いた抗体の種類

AZD3152-WT	Fc 領域が改変されていない、本薬の親抗体
AZD3152-TM	本薬と Fab 領域は同一で、Fc 領域に TM 置換が導入されているが、YTE 置換は導入されていない抗体
AZD3152-YTE	本薬と Fab 領域は同一で、Fc 領域に YTE 置換が導入されているが、TM 置換は導入されていない抗体

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 SARS-CoV-2 に対する結合特性

3.1.1.1 SARS-CoV-2 の S タンパク質及び RBD に対する結合親和性並びに RBD と ACE2 との結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1)

SARS-CoV-2⁷⁾の S タンパク質 (三量体エクストドメイン) 及び RBD と本薬との結合親和性が SPR 法により検討された。S タンパク質との平衡解離定数 (K_D) は、本薬及び CIL でそれぞれ 14.81 及び 41.39 pmol/L、RBD との K_D はそれぞれ 20.95 及び 1,032 pmol/L であった。

RBD と ACE2 との結合に対する本薬の阻害活性が ELISA により検討され、 IC_{50} は本薬で 682.9 pmol/L、CIL で 966.3 pmol/L であった。

3.1.1.2 RBD 上の本薬のエピトープ及び結合様式 (参考 CTD 4.2.1.1.10)

本薬の Fab 領域と SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.2 系統に由来する S タンパク質の RBD との結合様式を X 線結晶解析により検討した結果、RBD 上の本薬のエピトープ⁸⁾のうち、極性結合 (水素結合又は塩橋) を形成しているものは表 6 のとおりであった。極性結合に関与する本薬のアミノ酸残基のほとんどは、本薬の重鎖相補性決定領域 (CDRH1 又は CDRH3) に位置していた。

本薬と極性結合を形成する S タンパク質のアミノ酸残基における配列保存性が、GISAID データベースに登録されている SARS-CoV-2 のゲノム配列 (15,084,220 件、2019 年 12 月 1 日～2024 年 8 月 1 日) に基づき検討された結果、R403 (98.2%)、D405 (61.1%)、K417 (51.0%)、L455 (97.5%) 及び S477 (47.2%) を除き、いずれも 99.9%超であった。

⁷⁾ SARS-CoV-2 オミクロン株 BA.2 系統 (GenBank: ULS17723.1)

⁸⁾ 本薬 Fab の半径 5Å 以内に 1 つ以上の原子を有する RBD のアミノ酸残基を結合部位として定義した。RBD 上の結合部位は次に挙げる 28 残基 (SARS-CoV-2 起原株の S タンパク質のアミノ酸配列に基づく) : R403、D405、Q409、Q414、T415、G416、K417、I418、D420、Y421、Y453、R454、L455、F456、R457、K458、S459、N460、Y473、Q474、A475、G476、S477、F486、N487、Y489、Q493、Y505

表 6 本薬と RBD の結合において極性結合^{a)}するアミノ酸残基と、RBD 上のアミノ酸残基の保存性

RBD のアミノ酸残基		本薬 Fab のアミノ酸残基の結合位置	
結合位置 ^{b)}	保存性 (%) ^{c)}	重鎖	軽鎖
R403	98.2	—	E52
D405	61.1	—	N33
Q409	> 99.9	—	Y34
Q414	> 99.9	—	Y32
T415	> 99.9	—	Y93
G416	> 99.9	Y109	—
K417	51.0	Y110	Y34
D420	> 99.9	Y109	—
Y421	> 99.9	Y104、S105、S106	—
Y453	> 99.9	—	E52、K55
L455	97.5	Y110	—
R457	> 99.9	G103	—
K458	> 99.9	D30、D31	—
Y473	> 99.9	D31	—
S477	47.2	E1	—

—：該当なし

a) 本薬 Fab の半径 5Å 以内に 1 つ以上の原子を有する RBD のアミノ酸残基を結合部位として定義した。

b) SARS-CoV-2 起源株の S タンパク質のアミノ酸配列に基づく。

c) GISAID に登録された 15,084,220 件の SARS-CoV-2 のゲノム配列（2019 年 12 月 1 日～2024 年 8 月 1 日）により算出

また、極性結合に加え、本薬重鎖の V2、G26、F27、P28、Y32、W53、A100、F101、P102、G103 及び Y104 と RBD の F456、A475、G476 及び Y489、本薬軽鎖の Y32、V53 及び G95 と RBD の G416 及び L455 の間の疎水性相互作用が本薬と RBD との結合に寄与していた。

3.1.2 Fc 領域の YTE 置換及び TM 置換の影響（参考 CTD 4.2.1.1.4）

本薬の Fc 領域に YTE 置換及び TM 置換が導入されている（2.1.1 参照）。

本薬のヒト FcRn への結合親和性に対する YTE 置換の影響が SPR 法により検討された。細胞エンドソーム内を想定した低 pH 条件下（pH 6.0）において、本薬のヒト FcRn に対する K_D は 216 nmol/L であり、AZD3152-TM の K_D （1413 nmol/L）と比較して約 7 倍の結合親和性を示した。一方、生理的条件下（pH 7.4）では、AZD3152-TM ではヒト FcRn への結合は認められず、本薬でもわずかに認められたのみであった。

本薬のヒト FcγR 及びヒト C1q への結合親和性に対する TM 置換の影響が SPR 法により検討された。ヒト FcγR（FcγR I、FcγR IIa、FcγR[■] 及び FcγR[■]）への結合親和性は、AZD3152-WT と比較して本薬で 74～94%減少した。また、ヒト補体 C1q への結合親和性は、AZD3152-WT と比較して本薬で 99%減少した。

3.1.3 in vitro 抗ウイルス活性

3.1.3.1 SARS-CoV-2 に対する中和活性（CTD 4.2.1.1.5）

SARS-CoV-2 の各種変異株（臨床分離株）を各被験薬で処理後、VeroE6/TMPRSS2 細胞⁹⁾への感染を SARS-CoV-2 スクレオカプシド染色を用いて検出することにより、本薬、CIL 及び CIL/TIX の中和活性（感染抑制作用）が検討された（フォーカス減少中和法）。結果は表 7 のとおりであり、本薬では既承認薬（CIL/TIX）とは異なり、検討された全ての変異株に対する中和活性が認められた。

⁹⁾ TMPRSS2 を恒常発現させたアフリカミドリザル腎臓上皮細胞由来細胞株

表 7 SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性

SARS-CoV-2 系統		EC ₅₀ (ng/mL)		
Pango lineage	WHO ラベル	本薬	CIL	CIL/TIX
A ^{a)}	—	110.9	70.4	14.8
B.1.1.7	アルファ	53.6	7.4	2.5
B.1.617.2	デルタ	25.9	22.5	4.4
BA.1	オミクロン	13.1	4,064.0	176.5
BA.1.1		8.3	>10,000	858.9
BA.2		32.2	25.8	43.0
BA.2.12.1		26.5	30.5	41.1
BA.5		15.3	102.1	186.7

a) D614G 変異株

SARS-CoV-2 変異株の S タンパク質を発現させたシュードウイルス粒子を本薬、CIL 又は CIL/TIX で処理後、ACE2 を発現させた XXXXXXXXXX 細胞に感染させ、ルシフェラーゼ活性を指標に各シュードウイルス粒子に対する中和活性が検討された。結果は表 8 のとおりであり、広範なオミクロン株に対する本薬の中和活性が確認された。

表 8 SARS-CoV-2 シュードウイルス粒子に対する中和活性

SARS-CoV-2 系統		EC ₅₀ (ng/mL)		
Pango lineage	WHO ラベル	本薬	CIL	CIL/TIX
A ^{a)}	—	13.5	4.9	2.6
B.1.1.7	アルファ	11.0	5.4	2.5
B.1.351	ベータ	10.7	4.0	5.3
B.1.617.2	デルタ	17.9	12.0	2.2
P.1	ガンマ	4.6	3.5	3.6
BA.1	オミクロン	5.4	2,429.5	618.4
BA.1.1		4.6	> 9,000	1,728.5
BA.2		10.7	4.8	12.7
BA.2.12.1		7.9	9.1	17.2
BA.4/5		4.7	69.0	142.1
BA.2.75		25.0	156.0	60.7
BA.4.6		14.5	> 9,000	> 9,000
BA.4.7		4.2	> 9,000	> 9,000
BA.5.9		4.7	> 9,000	> 9,000
BA.2.75.2		9.7	> 9,000	> 9,000
BF.7		3.8	> 9,000	> 9,000
BQ.1		11.6	> 9,000	> 9,000
BQ.1.1		9.2	> 9,000	> 9,000
XBB		3.8	> 9,000	> 9,000
XBB.1	オミクロン (組換え体)	3.6	> 9,000	> 9,000

a) D614G 変異株

なお、Fc 領域の YTE 置換及び TM 置換による中和活性への影響について、本薬、AZD3152-TM、AZD3152-YTE 及び AZD3152-WT を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイにより検討した結果、D614G 変異株に対する中和活性は抗体間で同程度であり (EC₅₀ : 7.5~7.8 ng/mL)、置換による中和活性への影響は認められなかった。

3.1.4 Fc 領域のエフェクター機能 (参考 CTD 4.2.1.1.6 及び 9)

本薬の抗体依存性細胞貪食活性、抗体依存性好中球貪食活性、抗体依存性細胞傷害活性、抗体依存性補体沈着活性、抗体依存性 NK 細胞活性化作用及び抗体依存性ウイルス感染増強活性について検討した結果 (表 9)、本薬の Fc 領域を介したエフェクター機能を示唆する活性は認められなかった。

表9 Fc領域を介したエフェクター機能評価の概要及び結果

項目	被験薬	抗体添加量 (ng/mL)	評価指標	結果
抗体依存性 細胞貪食活性	本薬、AZD3152-WT、陽 性対照又は陰性対照	2.3～5,000	ヒト単球系 THP-1 細胞 による貪食スコア ^{a)}	本薬各濃度別に得られた貪食スコアの範囲は 27.03 ～64.20 であり、AZD3152-WT と比較して、平均貪 食スコア-抗体濃度曲線下面積は 60.6%低下した。
抗体依存性 好中球貪食活性	本薬、AZD3152-WT、陽 性対照又は陰性対照	30.6～67,000	初代培養ヒト好中球細胞 による貪食スコア ^{a)}	本薬各濃度別に得られた貪食スコアの範囲は 17.38 ～54.39 であり、AZD3152-WT と比較して平均貪食 スコア-抗体濃度曲線下面積は 70.9%低下した。
抗体依存性 細胞傷害活性	本薬、AZD3152-WT、陽 性対照、陰性対照、陽性 血清又は陰性血清	1.5～25,000	初代培養ヒト NK 細胞 による細胞溶解	本薬及び AZD3152-WT では細胞溶解は認められな かった。
抗体依存性 補体沈着活性	本薬、AZD3152-WT、陽 性対照又は陰性対照	45.7～100,000	補体の沈着 ^{a)}	AZD3152-WT では補体の沈着が認められたが、本 薬では認められなかった。
抗体依存性 NK 細胞活性化 作用	本薬、AZD3152-WT、陽 性対照又は陰性対照	9.1～20,000	初代 NK 細胞からの CD107a、IFN- γ 及び MIP-1 β の発現	AZD3152-WT では CD107a、IFN- γ 及び MIP-1 β 発 現の誘導が認められたが、本薬では認められなかつ た。
抗体依存性 ウイルス感染増 強活性	本薬、本薬/CIL ^{b)} 、陰性 対照、陽性血清又は陰性 血清	12.8×10 ⁻⁶ ～3,125	SARS-CoV-2 の S タン パク質を発現するシュ ードウイルス粒子の Raji 細胞 ^{c)} 内への感染	本薬及び本薬/CIL では感染細胞数が陰性対照と同 程度であった。

陽性対照（抗体依存性細胞貪食活性、抗体依存性好中球貪食活性、抗体依存性補体沈着活性及び抗体依存性 NK 細胞活性化作用）：Fc 領域が修飾されていない SARS-CoV-2 S タンパク質を標的とするモノクローナル抗体 REGN10989（Cell. 2021; 184: 3949-61）、陽性対照（抗体依存性細胞傷害活性）：AZD3152-WT 及び Fc 領域が改変されていない CIL の親抗体を 1：1 で混合したモノクローナル抗体カクテル、陰性対照：エボラウイルス糖タンパク質を標的とするモノクローナル抗体、陽性血清：COVID-19 から回復した患者の血清、陰性血清：SARS-CoV-2 感染歴のない健康被験者の血清

a) S タンパク質がコーティングされた蛍光標識ビーズを用いて評価

b) CIL は抗体依存性ウイルス感染増強活性を示さないことが確認されている（エバシールド筋注セット 特例承認に係る報告書（令和 4 年 8 月 18 日付け）3.1.3.4 項参照）

c) Fc γ R IIa を発現し、ACE2 を発現しないヒト B 細胞株

3.1.5 エスケープ変異の誘導能（参考 CTD 4.2.1.1.8）

SARS-CoV-2¹⁰⁾を VeroE6/TMPRSS2 細胞に感染させ、本薬漸増濃度下（0.08～10.51 μ g/mL）で 9 回継代したとき、培養上清中のウイルスの S タンパク質の RBD 内に T415I、F456L 又は K458E のアミノ酸変異が認められた。

各アミノ酸変異を SARS-CoV-2¹⁰⁾に導入した組換えウイルスに対する本薬の中和活性（EC₅₀）がフォーカス減少中和法により検討され、変異を導入していない親株と比較して T415I では 1/103、F456L 及び K458E は 1/769 未満に中和活性が低下した。

なお、上記のエスケープ変異と共に S タンパク質の S2 ドメイン内に V991E のアミノ酸変異も認められたが、本薬非添加時にも認められた変異であること及び親株と当該変異株に対する中和活性に明確な差異が確認されなかったこと（EC₅₀ 比 1.8 倍）から、当該変異はエスケープ変異ではないと申請者は説明している。

3.1.6 in vivo 抗ウイルス活性（参考 CTD 4.2.1.1.7）

雌雄シリアンハムスター（雌雄各 8 例/群）に AZD3152-TM（0.67～6.0 mg）又は陰性対照¹¹⁾を単回腹腔内投与し、その翌日に SARS-CoV-2（USA-WA1/2020、6.0×10³ PFU）を鼻腔内接種したときの体重変化並びにウイルス曝露 3 及び 7 日後の肺内ウイルス量及び肺病変（炎症、II 型肺胞上皮細胞過形成、フィブリン沈着又は出血、内皮炎及び壊死）が評価された。その結果、本薬 0.67 mg 以上で体重減少が抑制され、肺内ウイルス量及び肺病変についても用量依存的な抑制効果が認められた。

¹⁰⁾ 臨床分離株（2019-nCoV/USA_WA1/2020）の cDNA クローンに転写調節配列の変異、ORF（Open reading frame）3、6、7 及び 8 の欠損、eGFP レポーター遺伝子を導入し、さらに XBB.1.5 系統の S タンパク質のアミノ酸変異を導入した株

¹¹⁾ SARS-CoV-2 に対する結合活性のないヒト IgG1 抗体

3.2 副次的薬理試験

本薬は SARS-CoV-2 の S タンパク質に対する抗体であり、組織交差反応性試験（5.7.1 参照）において交差反応性が認められなかったことから、副次的薬理試験は実施されていない。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理は、カニクイザルを用いた本薬/CIL 反復投与時の全身毒性試験（5.1 参照）における一般状態観察等で評価され、中枢神経系、血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

機構は、以下のように考える。

提出された資料等より、本薬の主な薬理作用は、宿主細胞への侵入時に重要となる SARS-CoV-2 の S タンパク質 RBD との結合による感染性の中和と考えられ、宿主への侵入を阻害することで SARS-CoV-2 の増殖抑制効果は薬理作用の観点から期待できると判断した。また、本薬による抗体依存性感染増強作用について、検討された範囲で当該作用を示唆する所見は認められず、非臨床薬理の観点から特段の懸念はない。

3.R.2 本薬の中和活性について

申請者は、SARS-CoV-2 に対する本薬の中和活性について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 シュードウイルスを用いた *in vitro* での検討において、D614G 変異株（A 系統）、アルファ株、ベータ株、デルタ株及びガンマ株に加え、CIL/TIX で十分な中和活性を示さなかった株を含むオミクロン株（BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4/5、BA.2.75、BA.4.6、BA.4.7、BA.5.9、BA.2.75.2、BF.7、BQ.1 及び BQ.1.1 系統）並びにオミクロン株の組換え体（XBB 及び XBB.1 系統）のいずれに対しても、本薬は同程度の中和活性を示した（表 8 参照）。

さらに、上述の変異株の出現以降の流行株に対する本薬の中和活性を、同様の方法で追加検討した結果は表 10 のとおりであり、オミクロン株 BA.2.86、XBB.1.5/XBB.1.9、XBB.1.16 及び XBB.2.3 系統に対する中和活性は D614G 変異株（A 系統）等に対する中和活性（表 8）と同程度であった。

一方、オミクロン株 JN.1 系統に対して本薬では D614G 変異株（A 系統）等と比較して中和活性の低下が認められた。これは、オミクロン株 JN.1 系統では、本薬と極性結合を形成する RDB の L455 にアミノ酸変異（L455S）が含まれることが要因と考えられる（表 6 参照）。また、S タンパク質に F456L のアミノ酸変異を含む変異株（EG.5、EG.5.1 系統等）に対しては中和活性を示さなかった（表 10）。なお、2024 年 10 月時点で主に流行している KP.1、KP.3、LB.1 及び ML.1 系統に対する本薬の中和活性は検討していないものの、EG.5 及び EG.5.1 系統と同様に F456L のアミノ酸変異が含まれていることから、KP.1 系統等の流行株に対し本薬は中和活性を示さないと考え。本薬が適切に使用されるよう、添付文書において、F456L 変異を含む変異株に対し *in vitro* で中和活性を示さない旨を記載し情報提供する予定である。

表 10 SARS-CoV-2 シュードウイルス粒子に対する中和活性

SARS-CoV-2 系統		EC ₅₀ (ng/mL)		
Pango lineage	WHO ラベル	本薬	CIL	CIL/TIX
A ^{a)}	—	13.5	4.9	2.6
BA.2.86	オミクロン	3.8	> 1,000	> 1,000
JN.1		83.1	> 1,000	> 1,000
EG.5 ^{b)}		> 1,000	> 1,000	> 1,000
EG.5.1 ^{b)}		> 1,000	> 1,000	> 1,000
XBB.1.5/XBB.1.9	オミクロン (組換え体)	5.8	> 1,000	> 1,000
XBB.1.16		1.3	> 1,000	> 1,000
XBB.2.3		3.4	> 1,000	> 1,000

a) D614G 変異株

b) F456L 変異を含む変異株

機構は、提出された資料から、F456L 変異を有しない広範な SARS-CoV-2 変異株に対して本薬が中和活性を示すことを確認した。一方で、F456L 変異を含む SARS-CoV-2 変異株に対し、本薬では中和活性は期待できないことから、本薬の臨床での使用に当たっては、流行株における F456L 変異の有無及び本薬の中和活性を理解した上で、投与の適否を慎重に判断することが重要と考える。新規変異株に対する本薬の中和活性は本薬の有効性に関する重要な情報であり、製造販売後も引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス及びサルを用いた本薬及び本薬/CIL の静脈内又は筋肉内投与試験成績が提出された。マウス血清中の本薬濃度は ELISA 法（定量下限：31.25 ng/mL）、サル血清中の本薬及び CIL 濃度は LC-MS/MS 法（定量下限：9.0 µg/mL）を用いて測定された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（参考 CTD 4.2.2.7.1）

ヒト FcRn を発現させたトランスジェニック Tg32 マウス（以下、「hFcRn 発現マウス」）に本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 11 のとおりであり、本薬と CIL の消失半減期は大きく異ならなかった。

表 11 hFcRn 発現マウスに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
本薬	3 例/時点	127	1,130	1,580	20.6	3.16	89.1
参考：CIL ^{a)}	3 例/時点	82.2	691	1,050	17.7	4.78	121

a) エバシエルド筋注セット 申請添付資料 参考 CTD 4.2.2.7.1

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2.1）

カニクイザルに本薬 150 mg/kg / CIL 150 mg/kg を週 1 回反復投与（静脈内又は筋肉内投与）したときの PK パラメータは表 12 のとおりであった。本薬と CIL の PK パラメータは同程度であり、PK パラメータに明らかな性差は認められなかった。

表 12 本薬 150 mg/kg / CIL 150 mg/kg 反復投与時の PK パラメータ

投与経路	測定対象	測定日	雌雄	例数	C _{max} (mg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-72h} (mg·h/mL)	AUC _{0-168h} (mg·h/mL)	BA ^{a)} (%)
静脈内 ^{b)}	本薬	1 日目	雄	5	3.720 ± 0.679	0.50 [0.50, 5.50]	165 ± 15.3	334 ± 27.2	
			雌	5	4.260 ± 1.120	0.50 [0.50, 5.50]	166 ± 31.9	309 ± 46.7	
		15 日目	雄	5	6.770 ± 0.619	0.50 [0.50, 0.50]	368 ± 19.0	681, 761	
			雌	5	6.010 ± 0.289	0.50 [0.50, 0.55]	338 ± 24.8	671, 690	
	CIL	1 日目	雄	5	3.790 ± 0.484	1.00 [1.0, 6.0]	176 ± 16.1	363 ± 23.9	
			雌	5	4.220 ± 0.997	1.00 [1.0, 6.0]	173 ± 21.8	329 ± 26.8	
		15 日目	雄	5	6.440 ± 0.574	1.00 [1.0, 6.0]	363 ± 23.1	693, 754	
			雌	5	5.430 ± 0.744	1.00 [1.0, 24.0]	320 ± 25.6	659, 659	
筋肉内 ^{c)}	本薬	1 日目	雄	3	2.340 ± 0.490	24.0 [24.0, 24.0]	143 ± 26.3	288 ± 42.2	92.1
			雌	3	2.670 ± 0.583	24.0 [24.0, 24.0]	151 ± 25.2	304 ± 37.7	
		15 日目	雄	3	4.940 ± 1.140	24.0 [24.0, 24.0]	318 ± 48.4	762	94.9
			雌	3	4.000 ± 0.626	24.0 [24.0, 24.0]	260 ± 42.3	566	
	CIL	1 日目	雄	3	2.130 ± 0.260	24.0 [6.00, 24.0]	135 ± 18.4	280 ± 33.0	80.9
			雌	3	2.310 ± 0.297	24.0 [6.00, 24.0]	137 ± 12.6	280 ± 21.6	
		15 日目	雄	3	4.630 ± 0.936	6.00 [6.00, 24.0]	305 ± 50.5	727	106
			雌	3	5.050 ± 0.649	24.0 [24.0, 24.0]	331 ± 42.4	737	

t_{max} は中央値 [範囲]、測定結果が 2 例以下の場合は個別値

a) バイオアベイラビリティ (BA) は、筋肉内投与時の AUC_{0-168h} 及び静脈内投与時の AUC_{0-168h} の雌雄混合の結果より算出。

b) 本薬及び CIL はそれぞれ 30 分かけて点滴投与された。

c) 本薬は右大腿部に 150 mg/kg、CIL は左大腿部及び左上腕二頭筋にそれぞれ 100 mg/kg 及び 50 mg/kg を筋肉内投与された。

4.2 分布

分布に関する試験は実施されておらず、申請者は以下のように説明している。

hFcRn 発現マウスに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の分布容積は 89.1 mL/kg であり (4.1.1 参照)、マウスの全血液量 (84.7~96.3 mL/kg) (J Physiol 1973; 228: 279-84) と大きく異なることから、本薬は主に血液中に分布すると考えられる。なお、IgG はヒトで血液胎盤関門を通過することが知られていることから (Clin Dev Immunol 2012; 985646)、YTE 置換及び TM 置換の影響は不明であるものの、本薬も胎盤を通過する可能性が高いと考えられる。

4.3 代謝及び排泄

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

本薬は IgG モノクローナル抗体であり、タンパク質分解経路を介して低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられることから、代謝及び排泄に関する試験は実施していない。なお、ヒト IgG は乳汁移行することが知られていることから (Obstet Gynecol 2022; 139: 181-91)、YTE 置換及び TM 置換の影響は不明であるものの、本薬も乳汁移行する可能性が高いと考えられる。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬/CIL を用いた反復投与毒性試験が実施され、本薬の単回投与毒性、反復投与毒性及び局所刺激性についても評価された。また、本薬を用いた組織交差反応性試験が実施された。本薬は外来性因子である SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD 上のエピトープに特異的な結合能を有することから、動物に交差反応性を示す可能性は低いものの、非特異的な結合に伴う毒性評価の観点から、FcRn への結合能及び PK が類似しているカニクイザルが、反復投与毒性試験の動物種として選択された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 150 mg/kg / CIL 150 mg/kg を筋肉内又は静脈内に初回投与したとき、急性症状及び死亡例は認められなかった。本薬の概略の致死量は 150 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いて、本薬 150 mg/kg / CIL 150 mg/kg を週 1 回、合計 3 回反復静脈内又は筋肉内投与する反復投与毒性試験が実施された (表 13)。主な変化として、両投与群で血中グロブリンの高値、脳髄膜血管周囲における単核細胞浸潤、投与部位の炎症反応が認められた。血中グロブリンの増加は IgG1 抗体を投与したことに伴う軽微な変化であり、毒性学的意義はないと判断された。脳で認められた髄膜血管周囲における単核細胞浸潤は、リンパ球を主とした多巣性の浸潤であり、組織損傷を伴う変化ではなく、生物学的製剤への免疫応答として発現する中枢神経系の変化 (Toxicol Pathol 2019; 47: 165-73) と同質の変化であり、毒性学的意義はないと判断された。投与部位の炎症反応 (筋肉内投与群：投与部位における混合細胞性炎症、好酸球浸潤及び筋細胞の変性／壊死、静脈内投与群：投与部位における血管／血管周囲炎症、血管周囲変性／壊死、急性血栓及び血管周囲線維増殖) については、対照群にも認められる変化であることから、投与手技に関連する変化と判断された。以上より、本薬を筋肉内投与した際の無毒性量は 150 mg/kg と判断された。

本薬の 3 回筋肉内投与後 (Day 15) の C_{max} 及び AUC_{0-72h} は 4.47 mg/mL 及び 289 mg·h/mL (雌雄合算) であり、海外第 I 相試験 (D7000C00001 試験・安全性コホート) においてヒトに本薬 300 mg を大腿前外側部に筋肉内投与したときの曝露量 (C_{max} : 0.048 mg/mL、 AUC_{0-90d} : 69.1 mg·h/mL) と比較し、 C_{max} で 93 倍、AUC で 4.2 倍以上であった。また、本薬の 3 回静脈内投与後 (Day 15) の C_{max} 及び AUC_{0-168h} は 6.39 mg/mL 及び 701 mg·h/mL (雌雄合算) であり、海外第 I 相試験 (D7000C00004 試験) においてヒトに本薬 300 mg を点滴静脈内投与したときの曝露量 (C_{max} : 0.129 mg/mL、 AUC_{0-90d} : 96.9 mg·h/mL) と比較し、 C_{max} で 49 倍、AUC で 7.2 倍以上であった。

表 13 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	筋肉内 ^{a)} 静脈内	3 週間 (1 回/週) + 回復 8 週間	0 ^{b)} 、 150/150 ^{c)}	<u>筋肉内投与</u> 血中グロブリン高値、投与部位筋肉内の混合細胞性炎症・好酸球浸潤、投与部位皮下の好酸球浸潤、投与部位筋細胞の変性／壊死 (雌雄)、血中総タンパク質高値 (雄)、血中 A/G 比低値、脳髄膜血管周囲単核細胞浸潤、投与部位皮下の混合細胞性炎症 (雌) <u>静脈内投与</u> 血中グロブリン高値、脳髄膜血管周囲単核細胞浸潤、投与部位血管周囲線維増殖 (雌雄)、血中総タンパク質高値、投与部位血管／血管周囲炎症、投与部位血管周囲変性／壊死、急性血栓 (雄)、血中 A/G 比低値 (雌) 回復性：あり	<u>筋肉内投与</u> 本薬：150 CIL：150 <u>静脈内投与</u> 本薬：150 CIL：150	4.2.3.2.1

a) 本薬は右大腿部に 150 mg/kg、CIL は左大腿部及び左上腕二頭筋にそれぞれ 100 mg/kg 及び 50 mg/kg を筋肉内投与された。

b) 本薬の溶媒であるヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩 (20 mmol/L)、アルギニン塩酸塩 (220 mmol/L) 及びポリソルベート 80 (0.04 w/v%) 含有水溶液 (pH 6.0) 並びに CIL の溶媒であるヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩 (20 mmol/L)、精製白糖 (240 mmol/L) 及びポリソルベート 80 (0.04 w/v%) 含有水溶液 (pH 6.0) をそれぞれ静脈内及び筋肉内に投与

c) 本薬/CIL の各用量を示す。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜及びミトコンドリア膜を通過せず、DNA 及び核内の他の染色体物質と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、外来性因子を標的とし、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.7.1 参照）から、がん原性の懸念は低いと判断され、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、外来性因子を標的とし、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.7.1 参照）から、生殖発生毒性試験は実施されていない。本薬を用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）においても雌雄生殖器に対する影響は認められなかったことから、生殖発生毒性の懸念は低いと判断されている。

5.6 局所刺激性試験

本薬の筋肉内投与時及び静脈内投与時の局所刺激性は、反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価され、本薬の筋肉内投与時及び静脈内投与時の局所刺激性は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

本薬について、ヒト正常組織及びヒト胎児組織の凍結切片を用いて組織交差反応性が検討され、評価した全ての組織において交差性は認められなかった（表 14）。

表 14 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結組織切片に免疫組織学的染色法で、本薬 0.5 及び 2 µg/mL の組織結合能を評価	なし	4.2.3.7.7.1
ヒト胎児組織	凍結組織切片に免疫組織学的染色法で、本薬 0.5 及び 2 µg/mL の組織結合能を評価	なし	4.2.3.7.7.2

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、本薬の筋肉内及び静脈内投与について、特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の開発過程において、原薬及び製剤の製造方法が変更され、いずれの変更前後でも同等性／同質性が確認されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

血清中の本薬、CIL 及び TIX の濃度は LC-MS/MS 法¹²⁾（定量下限：血清中 0.300 µg/mL）、血清中 ADA 濃度は電気化学発光法（検出下限：5.1～12.1 ng/mL）により測定された。

¹²⁾ 本薬、CIL 及び TIX は分子量が大きく、LC-MS/MS 法により直接定量することはできないことから、タンパク質分解処理後の本薬、CIL 及び TIX に特徴的なペプチド断片が代替指標として測定された。

6.2 臨床薬理試験

日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験、免疫抑制状態又は免疫正常の外国人被験者を対象とした海外臨床試験の成績及び PPK 解析結果が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.3 : D7000C00007 試験<2023 年 7 月～継続中¹³⁾ (20■年 ■月データカットオフ) >)

日本人健康成人 (PK 評価例数 : 18 例) を対象に、本薬 300 mg 若しくは 600 mg を大腿前外側部に単回筋肉内投与、又は本薬 1,200 mg を 50 mg/分の投与速度で単回点滴静脈内投与したとき、投与 91 日目までの血清中本薬濃度推移は表 15 のとおりであり、筋肉内投与での血清中濃度推移は、検討された用量で概ね用量比例性を示した。本薬投与から投与 91 日目までの間に血清中 ADA 陽性と判定された被験者は認められなかった。

表 15 本薬を単回筋肉内又は点滴静脈内投与したときの血清中本薬濃度推移

測定時点	血清中濃度 (µg/mL)					
	例数	300 mg IM	例数	600 mg IM	例数	1,200 mg IV
8 時間	—	—	—	—	6	394.5 (23.3)
3 日目	6	35.0 (18.7)	6	82.1 (15.1)	6	309.6 (20.7)
5 日目	6	44.9 (25.4)	6	96.6 (20.0)	6	251.6 (16.6)
8 日目	6	45.7 (24.7)	6	109.7 (12.7)	6	241.3 (27.3)
15 日目	6	46.2 (17.6)	6	91.6 (18.5)	6	202.3 (20.9)
29 日目	6	43.1 (23.8)	6	82.4 (6.49)	6	170.2 (24.4)
58 日目	6	37.5 (27.6)	6	71.4 (13.8)	—	—
91 日目	6	26.6 (17.9)	6	56.2 (10.3)	—	—

幾何平均値 (幾何変動係数 (%))、— : 未算出、IM : 筋肉内投与、IV : 静脈内投与

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2 : D7000C00001 試験・安全性コホート<2022 年 12 月～継続中 (20■年 ■月データカットオフ) >)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 40 例) を対象に、本薬及び CIL 各 300 mg を臀部又は大腿前外側部に単回筋肉内投与したとき、投与 181 日目までの血清中薬物濃度推移は表 16 のとおりであり、本薬及び CIL の血清中薬物濃度推移は類似し、いずれも一相性の消失を呈した。また、臀部への投与と比較して、大腿前外側部への投与で吸収が速やかであり、 C_{max} 及び AUC が高い傾向が認められた (表 17)。大腿前外側部に対する臀部投与での本薬の相対的バイオアベイラビリティ (AUC_{inf} に基づく) は 85.3%であった。本薬投与から投与 181 日目までの間に血清中 ADA 陽性と判定された被験者は認められなかった。

¹³⁾ D7000C00007 試験では、本薬 300 mg の筋肉内投与 (コホート 1)、本薬 600 mg の筋肉内投与 (コホート 2) 及び本薬 1,200 mg の静脈内投与 (コホート 3) が設定されており、投与 91 日目までの安全性、投与 361 日目までの血清中本薬濃度、血清中 ADA 濃度等を評価する計画とされた。本申請に当たり、日本人での PK 評価を目的として中間解析が実施され、コホート 3 における本薬投与 29 日目まで (コホート 1 及び 2 は投与 91 日目まで) の PK 及び安全性に関するデータが提出された。

表 16 本薬及び CIL 各 300 mg を臀部又は大腿前外側部に単回筋肉内投与したときの血清中薬物濃度推移

測定時点	投与部位：大腿前外側部			投与部位：臀部		
	例数	本薬濃度 (µg/mL)	CIL 濃度 (µg/mL)	例数	本薬濃度 (µg/mL)	CIL 濃度 (µg/mL)
3 日目	19	33.7 (39.4)	36.3 (39.3)	19	9.13 (154)	8.90 (131)
5 日目	20	43.2 (27.9)	44.4 (25.8)	19	15.7 (107)	13.3 (107)
8 日目	19	46.1 (26.2)	46.8 (25.1)	20	19.9 (75.2)	16.9 (81.6)
15 日目	20	42.9 (28.8)	43.5 (25.4)	19	22.4 (65.5)	18.5 (73.7)
29 日目	19	34.4 (27.0)	35.5 (23.3)	20	21.4 (53.9)	18.5 (61.9)
58 日目	19	31.8 (29.9)	27.8 (29.2)	20	21.9 (48.1)	16.2 (57.4)
91 日目	17	22.6 (42.3)	20.2 (45.8) ^{a)}	20	15.3 (54.1)	11.4 (61.6)
181 日目	16	7.46 (232)	6.43 (220)	20	6.23 (109)	4.47 (124)

幾何平均値（幾何変動係数（％））

a) 例数：16 例

表 17 本薬 300 mg を単回筋肉内投与したときの PK パラメータ

投与部位	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	AUC _{0-29d} (µg·day/mL)	AUC _{0-91d} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	CL/F (L/day)	V _d /F (L)
大腿前外側部	20	48.0 (25.2)	7.47 [3.9, 53]	87.3 ± 26.5 ^{a)}	1,068 (24.9) ^{b)}	2,878 (25.6) ^{c)}	5,618 (43.1) ^{a)}	0.053 (43.1) ^{a)}	6.33 (19.4) ^{a)}
臀部	20	25.4 (51.7)	52.0 [4.9, 86]	91.0 ± 27.3 ^{d)}	544.9 (65.6)	1,790 (50.0)	4,790 (47.0) ^{d)}	0.063 (47.0) ^{d)}	7.75 (15.7) ^{d)}

幾何平均値（幾何変動係数（％））

t_{max} は中央値〔最小値, 最大値〕、t_{1/2} は平均値±標準偏差で示す。

a) 17 例、b) 19 例、c) 18 例、d) 9 例

6.2.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.2：D7000C00004 試験＜2023 年 5 月～継続中（2023 年 12 月データカットオフ）＞）

外国人健康成人（PK 及び ADA 評価例数：78 例）を対象に、本薬 300 若しくは 600 mg を大腿前外側部に単回筋肉内投与、又は本薬 300、600 若しくは 1,200 mg を 50 mg/分の投与速度で単回点滴静脈内投与したとき、投与 91 日目までの血清中本薬濃度推移は表 18 のとおりであり、血清中本薬濃度は検討された用量範囲で概ね用量比例性を示し、筋肉内投与では一相性の消失、静脈内投与では見かけ上二相性の消失を呈した。本薬投与から投与 91 日目までの間に血清中 ADA 陽性と判定された被験者は認められなかった。

表 18 本薬を筋肉内又は点滴静脈内投与したときの血清中本薬濃度推移

測定 時点	血清中濃度 (µg/mL)									
	例数	300 mg IM	例数	600 mg IM	例数	300 mg IV	例数	600 mg IV	例数	1,200 mg IV
20 分	—	—	—	—	3	101.6 (7.6)	—	—	11	452.1 (25.8)
40 分	—	—	—	—	3	129.2 (8.7)	—	—	11	368.1 (12.5)
60 分	—	—	—	—	3	122.1 (10.4)	—	—	11	380.1 (12.2)
4 時間	—	—	—	—	3	110.0 (7.1)	—	—	11	376.2 (15.3)
8 時間	—	—	—	—	3	103.0 (2.9)	—	—	11	355.7 (13.1)
5 日目	9	42.6 (27.6)	8	91.2 (22.6)	10	54.8 (10.3)	10	109.2 (13.1)	35	224.6 (11.2)
8 日目	10	43.1 (17.8)	8	99.9 (20.4)	9	53.0 (14.0)	9	99.4 (15.5)	37	204.7 (13.7)
15 日目	9	42.6 (11.2)	9	89.5 (16.9)	10	47.0 (11.4)	10	83.9 (20.1)	36	194.4 (18.6)
31 日目	10	39.1 (11.0)	9	71.1 (18.9)	9	44.1 (16.6)	10	91.7 (21.4)	36	169.4 (14.4)
61 日目	10	24.1 (17.7)	10	48.8 (20.4)	9	25.6 (16.0)	10	64.0 (21.1)	34	134.3 (12.2)
91 日目	10	17.4 (14.5)	10	37.5 (32.9)	9	21.6 (23.6)	9	46.0 (26.4)	34	101.8 (19.6)

幾何平均値（幾何変動係数（％））、—：未算出、IM：筋肉内投与、IV：静脈内投与

6.2.2 免疫抑制状態の被験者等における検討

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.3 : D7000C00001 試験・サブスタディ<20■年■月～継続中（20■年■月データカットオフ）>）

COVID-19 を発症していない、免疫抑制状態¹⁴⁾又は免疫正常の外国人成人被験者（PK 評価例数：454 例）を対象に、本薬 1,200 mg を 50 mg/分の投与速度で単回点滴静脈内投与、又は CIL 及び TIX 各 150 mg を臀部に単回筋肉内投与したとき、投与 91 日目までの血清中薬物濃度推移は表 19 のとおりであった。免疫抑制状態の被験者の例数は限られるものの、免疫正常被験者と比較して血清中薬物濃度の明らかな差異は認められなかった。本薬投与から投与 91 日目までの間に血清中 ADA 陽性となった被験者は 0.3%（1/300 例）であり、抗体価は検出下限レベルであった。

表 19 外国人成人被験者における本薬及び TIX/CIL の血清中薬物濃度推移

測定 時点	対象集団	本薬 1,200 mg IV 投与		CIL 150 mg IM / TIX 150 mg IM 投与	
		例数	本薬濃度 (µg/mL)	例数	CIL+TIX 濃度 (µg/mL)
29 日目	免疫抑制状態	15	115.0 (100)	4	21.5 (101)
	免疫正常	277	137.8 (52.4)	146	18.4 (61.8)
91 日目	免疫抑制状態	14	59.9 (103)	2	7.48, 35.4
	免疫正常	263	71.0 (79.1)	141	14.6 (67.0)

幾何平均値（幾何変動係数（%））、2 例の場合は個々値を記載

6.2.2.2 海外第Ⅰ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : D7000C00001 試験・メインコホート<20■年■月～継続中（2024 年 3 月データカットオフ）>）

COVID-19 を発症していない、免疫抑制状態¹⁵⁾にある 12 歳以上の外国人被験者（PK 評価例数：1,347 例）を対象に、本薬 300 mg を 1 回若しくは 6 カ月間隔で 2 回筋肉内投与、又は CIL 及び TIX 各 300 mg を単回筋肉内投与（投与部位は、いずれも大腿前外側部）したとき、投与 210 日目までの血清中薬物濃度推移は表 20 のとおりであった。用量で標準化した血清中薬物濃度推移は、本薬と CIL 及び TIX（合算）で類似していた。また、6 カ月間隔で本薬を大腿前外側部に反復投与した場合、血清中本薬濃度に明らかな累積は認められなかった。本薬投与から投与 210 日目までの間に血清中 ADA 陽性となった被験者は本薬単回投与例の 1.7%（1/59 例）、2 回投与例の 0.7%（4/545 例）であった。

表 20 免疫抑制状態の被験者に本薬又は CIL/TIX を単回又は反復筋肉内投与したときの血清中薬物濃度推移

測定 時点	本薬 300 mg 単回投与		本薬 300 mg 反復投与 ^{a)}		CIL 300 mg IM / TIX 300 mg IM	
	例数	本薬濃度 (µg/mL)	例数	本薬濃度 (µg/mL)	例数	CIL+TIX 濃度 (µg/mL)
29 日目	47	30.5 (33.5)	529	29.8 (36.2)	564	61.1 (41.4)
91 日目	40	18.5 (40.4)	506	18.1 (50.2)	552	35.1 (56.7)
181 日目	9	9.59 (44.6)	405	8.55 (90.0)	427	15.3 (67.9)
189 日目	5	9.78 (62.2)	367	32.3 (73.0)	357	14.1 (72.6)
210 日目	5	6.36 (66.8)	299	30.8 (54.3)	296	11.3 (80.6)

幾何平均値（幾何変動係数（%））

a) 6 カ月間隔で 2 回反復投与。181 日目の測定結果は 2 回目投与前のものを示す。

6.2.3 PPK 解析（CTD 5.3.3.5.4）

海外第Ⅰ相試験（D7000C00001 試験・安全性コホート、D7000C00004 試験）、海外第Ⅱ相試験（D7000C00001 試験・サブスタディ）及び海外第Ⅰ/Ⅲ相試験（D7000C00001 試験・メインコホート）か

¹⁴⁾ 以下のリスク因子のうち、少なくとも 1 つを満たすことを適格基準とした。

免疫抑制療法を受けている固形がん患者、血液がん患者、固形臓器移植又は造血幹細胞移植を受けた者、免疫抑制剤による治療を受けている者、キメラ抗原受容体 T 細胞療法を受けた者、1 年以内に B 細胞枯渇療法を受けた者、若しくは中等度又は重度の原発性又は続発性の免疫不全を有する者

¹⁵⁾ D7000C00001 試験・サブスタディで対象とされた免疫抑制状態の被験者（脚注 14 参照）に加えて、CD4 陽性細胞数が 200/mm³未満の HIV 感染症患者在対象とされた。

ら得られた本薬の PK データ (1,091 例、4,039 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.0) が実施された。最終モデルは、0 次吸収 (点滴静脈内投与) 又は 1 次吸収 (筋肉内投与) 及び 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。本薬の全身クリアランス (CL) に対して体重及び糖尿病の罹患、中心コンパートメントの分布容積 (V_c) に対して体重及び人種 (黒人及びそれ以外)、末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) 及びコンパートメント間クリアランス (Q) に対して体重、バイオアベイラビリティに対して注射部位、筋肉内投与時の一次吸収速度定数 (K_a) に対して性別、年齢 (65 歳超/65 歳以下)、BMI (30 kg/m^2 超/ 30 kg/m^2 以下)、糖尿病の罹患、注射部位及び民族 (ラテン系又はヒスパニック/それ以外) が共変量として選択された¹⁶⁾。

最終モデルに基づき、以下の予測結果が得られた。

- 本薬 300 mg を筋肉内 (大腿前外側部) 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 80.7% であった。
- 本薬 300 mg を筋肉内 (大腿前外側部) 投与時の、成人集団 (体重: 44.5~178.0 kg)¹⁷⁾ に対する小児集団 (体重: 40~90 kg)¹⁸⁾ における、本薬の $\text{AUC}_{0-180\text{d}}$ 比 (小児/成人) の幾何平均値 [90 パーセンタイル区間]¹⁹⁾ は 1.24 [0.66, 2.28] であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の民族差について

申請者は、本薬の PK の民族差について、以下のように説明している。

各臨床試験において、日本人及び外国人健康成人被験者に本薬 300 mg を筋肉内 (大腿前外側部) 投与したとき、投与 91 日目までの血清中本薬濃度データに基づく PK パラメータは表 21 のとおりであった。 $\text{AUC}_{0-91\text{d}}$ の幾何平均は、外国人を対象とした D7000C00004 試験及び D7000C00001 試験・安全性コホートの結果と比較して日本人で 18.7~25.6% 高値を示したが、これは日本人と外国人の体重の差²⁰⁾ による影響と考えられる。以上より、日本人と外国人の PK に臨床的に意義のある差異はないと考える。

表 21 日本人及び外国人健康被験者に本薬 300 mg を単回筋肉内投与したときの PK パラメータ

臨床試験	人種	PK パラメータ			
		例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	例数	$\text{AUC}_{0-91\text{d}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
D7000C00007 試験	日本人	6	49.9 (18.2)	6	3,418 (21.9)
D7000C00004 試験	外国人	10	48.6 (20.6)	9	2,722 (17.7)
D7000C00001 試験・安全性コホート		20	48.0 (25.2)	18	2,878 (25.6)

幾何平均値 (幾何変動係数 (%))

機構は、申請者の説明を了承した。

¹⁶⁾ 以下が共変量として新たに検討され、それ以外のパラメータに対して選択された共変量は、エバシエルド筋注セットの PK データに基づき構築された最終 PPK モデル (CTD 5.3.3.5.2 : Antimicrob Agents Chemother 2024; 68: e01587-23) と同じ設定とされた。

- CL に対して、疾患 (固形がん又は血液がん)、免疫抑制の程度、固形臓器移植、末期腎不全、1 年以内の B 細胞枯渇療法歴、1 年以内のエバシエルドを含む抗 SARS-CoV-2 治療歴。
- K_a 及びバイオアベイラビリティに対して、注射部位。

¹⁷⁾ PPK モデルの構築に使用された全ての被験者 (1,091 例) における体重の下限 (44.5 kg) 及び上限 (178.0 kg) を体重範囲の下限及び上限とし、平均値 85.1 kg、標準偏差を 22.25 kg の正規分布を成人集団における体重分布として扱った。

¹⁸⁾ 米国疾病予防管理センター (CDC) が公表する成長曲線 (<https://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1clinical/cj41c021.pdf> (最終確認日: 2024 年 10 月 11 日)) における 12 歳の体重の中央値 (40 kg) 及び 17.5 歳の体重の 95 パーセンタイル値 (90.0 kg) を体重範囲の下限及び上限と設定し、当該体重範囲における一様分布を小児集団における体重分布として扱った。なお、D7000C00001 試験における 12~17 歳の体重の範囲は 45.9~89.6 kg であった。

¹⁹⁾ 脚注 17 及び 18 に示す成人集団 (1,000 例) 及び小児集団 (1,000 例) のデータセットを用いて、それぞれの集団で計 10 回、本薬 300 mg を大腿前外側部に筋肉内投与したときの血清中本薬濃度から予測された、成人集団に対する小児集団の $\text{AUC}_{0-180\text{d}}$ の比。

²⁰⁾ 国内第 I 相試験 (D7000C00007 試験)、海外第 I 相試験 (D7000C00004 試験) 及び海外第 I 相試験 (D7000C00001 試験・安全性コホート) の本薬 300 mg IM 投与群の体重 (中央値 [範囲]) は、それぞれ 63.3 [52.1, 79.0]、69.2 [56.5, 90.9] 及び 72.2 [51.6, 107.4] kg であった。

6.R.2 本薬の申請用法・用量の設定根拠について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬は、抗原結合部位を除き、既承認のエバシエルド（CIL 300mg/TIX 300 mg）と同様の構造を有するヒト IgG1 モノクローナル抗体であることから、本薬と CIL 及び TIX の PK プロファイルは同様であると推定し、本薬の臨床開発を進めた。

本薬はエバシエルドと同様に、成人と小児（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）で曝露量は大きく異ならないと考え、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児及び成人を対象とした海外第 I/III 相試験（D7000C00001 試験・メインコホート）が実施され、以下の点が確認された。

- 本薬と CIL 及び TIX の血清中薬物濃度推移の類似性が確認された（6.2.2.2 参照）。
- 本薬 300 mg を大腿前外側部へ単回筋肉内投与したときの投与 181 日目の血清中本薬濃度（8.55～9.59 µg/mL；表 20）は、SARS-CoV-2 感染後のウイルス量増加及び発症を抑制するために重要な組織である上気道において、SARS-CoV-2 変異株²¹⁾の侵入を 80%阻害するために必要な本薬の血清中濃度（0.84～3.20 µg/mL）²²⁾を上回ることが確認された。また、本薬を 6 カ月間隔で反復投与したとき、血清中本薬濃度は維持され、累積は認められなかった。
- D7000C00001 試験・メインコホートでは小児患者における血清中本薬濃度は測定されなかった²³⁾ものの、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児では成人と同程度の曝露量が得られると推定されたため（6.2.3 参照）、小児でも成人と同量を投与することで問題ないとする。
- 高齢者では筋肉内投与時の吸収遅延が示唆されているが（6.2.3 参照）、65 歳未満及び 65 歳以上の成人における血清中本薬濃度推移に大きな違いは認められていないことから（表 22）、非高齢者と同量を投与することで問題ないとする。

表 22 本薬 300 mg を筋肉内投与したときの年齢別血清中本薬濃度推移

測定 時点	18 歳以上 65 歳未満		65 歳以上	
	例数	本薬濃度 (µg/mL)	例数	本薬濃度 (µg/mL)
29 日目	344	28.1 (58.7)	232	29.2 (76.5)
91 日目	331	16.4 (75.9)	215	18.4 (78.6)
181 日目	251	7.38 (118.1)	163	8.42 (139.7)

幾何平均値（幾何変動係数（%））

その上で、D7000C00001 試験・メインコホートに設定されなかった投与経路（静脈内投与、臀部への筋肉内投与）について、以下の点から、申請用法・用量に含めることは可能と考えた。

- 本薬 300 mg を点滴静脈内投与したときの投与 91 日目の血清中本薬濃度は、大腿前外側部に筋肉内投与した場合と比較して 19.3%高値を示した（6.2.1.3 参照）、本薬の消失過程は投与経路に影響されないことから、本薬 300 mg の点滴静脈内投与は、本薬の血清中必要濃度（0.84～3.20 µg/mL）を 6 カ月間以上維持可能と考えられる。なお、本薬 1,200 mg 静脈内投与時の忍容性に特段の懸念はなく（7.1.1 及び 7.1.3 参照）、曝露量増加による安全性上の懸念はない。
- PPK モデル（6.2.3 参照）を用いて、本薬 300 mg を臀部に筋肉内投与したときの投与 6 カ月目における血清中本薬濃度（幾何平均値 [90%予測区間]）は 6.42 [1.48, 21.30] µg/mL と推定され、予測区間の下限値が本薬の血清中必要濃度（0.84～3.20 µg/mL）を上回ると見込まれる。

²¹⁾ BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.4/5、BA.4.6、BQ.1、BQ.1.1 及び BF.7 系統

²²⁾ エバシエルドの鼻腔液／血清中濃度比（1.81%）（令和 4 年 8 月 18 日付けエバシエルド筋注セット 特例承認に係る報告書）及び SARS-CoV-2 変異株（BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.4/5、BA.4.6、BQ.1、BQ.1.1 及び BF.7）に対する *in vitro* での IC₅₀（3.8～14.5 ng/mL、3.1.3 参照）から算出された IC₉₀（15.2～58.0 ng/mL）に基づき設定。

²³⁾ D7000C00001 試験・メインコホートにおける PK 評価対象は、最初に組み入れられた 1,200 例と規定されており、12 歳以上 18 歳未満の小児患者は対象に含まれなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬の用法・用量について、本薬 300 mg を 6 カ月間隔で大腿前外側部に筋肉内投与と設定とすることは、臨床薬理学的観点からは適切と考える。なお、小児及び高齢者に対する用量設定の適切性については、臨床試験成績を踏まえて 7.R.6 で引き続き議論する。

また、点滴静脈内投与について、D7000C00001 試験・メインコホートの結果を上回る曝露が想定されることから、大腿前外側部への筋肉内投与が困難な場合等の代替投与経路として設定することは臨床薬理学的観点から理解可能であり、点滴静脈内投与時の安全性及びその設定の必要性を踏まえて、引き続き 7.R.6 で設定可否を議論する。

一方で、大腿前外側部に対する臀部への筋肉内投与時の相対的バイオアベイラビリティは 85.3%であったこと（6.2.1.2 参照）、一般的に測定ごとのばらつきが大きい鼻腔液中濃度を利用して推定した本薬の血清中必要濃度には不確実性があり、本薬の一定の有効性を担保する上で D7000C00001 試験・メインコホートと同等以上の曝露量を確保することは重要であることから、臀部への筋肉内投与を用法・用量に含めることは適切ではない。

6.R.3 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

海外臨床試験（D7000C00001 試験、D7000C00004 試験）において、本薬単回投与後に血清中 ADA が陽性と判定された被験者はほとんど認められなかった（6.2.1 及び 6.2.2 参照）。D7000C00001 試験・メインコホートでは、本薬投与例 5 例において血清中 ADA が陽性と判定されたが、ADA 陽性例における血清中本薬濃度の推移は ADA 陰性例と同様であった（表 23）。また、限られた症例数での検討結果ではあるが、D7000C00001 試験・メインコホートの ADA 陽性被験者（5 例）では、以下のとおり、ADA の発現による有効性及び安全性への明確な影響は示唆されていない。

- ADA が陽性と判定された被験者において、SARS-CoV-2 に起因する COVID-19 の発現は認められなかった。
- ADA が陽性と判定された被験者において、死亡例（心停止、投与 216 日目）が 1 例認められた。当該被験者は本薬投与 29 日目に血清中 ADA が陽性と判定されたが、その後の血清中 ADA の測定結果は得られておらず、本薬 2 回目の投与も受けていない。当該被験者は被験者背景として多くのリスク因子²⁴⁾が認められており、投与 214 日目に消化管出血及び直腸出血を発症し、出血性ショックにより死亡に至っていることから、治験薬との因果関係は否定されている。

表 23 ADA 有無別での血清中薬物濃度推移（D7000C00001 試験・メインコホート）^{a)}

測定時点	ADA 陽性		ADA 陰性	
	例数	本薬濃度 (µg/mL)	例数	本薬濃度 (µg/mL)
29 日目	4	32.1 (33.4)	489	29.7 (36.4)
91 日目	4	19.5 (76.6)	467	18.1 (50.3)
181 日目	4	6.29 (159.1)	378	8.50 (84.1)
210 日目	2	36.4, 37.6 ^{b)}	282	31.2 (47.6)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a) 6 カ月間隔で 2 回反復投与。181 日目の測定結果は 2 回目投与前のものを示す。

b) 個々値を記載

²⁴⁾ 高齢（71 歳）であったこと、複数のリスク因子を含む慢性疾患（末期腎不全、2 型糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、高リン血症、血液透析、貧血、頭頂葉脳卒中、心房細動、冠動脈疾患、第一度房室ブロック（右脚ブロック））を有していたこと及び抗凝固薬（アピキサバン）や抗血小板薬（クロピドグレル）等の出血の固有のリスクを伴う複数の併用薬を服用していたこと。

以上より、本薬投与による ADA 発現リスクは低く、発現した場合であっても本薬の PK、有効性及び安全性に明らかな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後に ADA 発現が認められた被験者はわずかであったこと、本薬の主な投与対象が免疫抑制状態にある患者であることを踏まえると、本薬投与による ADA 発現が臨床上問題となる可能性は低い。ただし、実施中の臨床試験におけるデータも含め、ADA が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について引き続き注視し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な資料として、表 24 に示す臨床試験成績が提出された。

表 24 臨床試験の概要

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	D7000C00007 試験	I	健康被験者	〔筋肉内投与〕 ①6 例、②6 例、 ③4 例 〔静脈内投与〕 ④6 例、⑤2 例	〔筋肉内投与〕 ①本薬 300 mg、②本薬 600 mg 又は③プラセボを単回筋肉内投与 〔静脈内投与〕 ④本薬 1,200 mg 又は⑤プラセボを単回静脈内投与	安全性・PK
海外	D7000C00004 試験	I	健康被験者	〔筋肉内投与〕 ①10 例、②10 例、 ③4 例 〔静脈内投与〕 ④10 例、⑤10 例、 ⑥40 例、⑦12 例	〔筋肉内投与〕 ①本薬 300 mg、②本薬 600 mg 又は③プラセボを単回筋肉内投与 〔静脈内投与〕 ④本薬 300 mg、⑤本薬 600 mg、⑥本薬 1,200 mg 又は⑦プラセボを単回静脈内投与	安全性・PK
海外	D7000C00001 試験	I	〔安全性コホート〕 健康成人	①40 例 ②16 例	①本薬 300 mg / CIL 300mg 又は②プラセボを単回筋肉内投与	安全性・PK
		I / III	〔メインコホート〕 12 歳以上の免疫抑制状態の者	①1,669 例 ②1,666 例	①本薬 300 mg 又は②対照薬（プラセボ若しくは CIL 300 mg / TIX 300 mg）を 6 カ月間隔で 2 回筋肉内投与	有効性・安全性・PK 【COVID-19 の発症】

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.3 : D7000C00007 試験＜2023 年 7 月～継続中（2023 年 12 月データカットオフ）＞）

18 歳以上 55 歳以下の日本人健康被験者（目標症例数 24 例〔本薬群 18 例、プラセボ群 6 例〕）を対象に、本薬の安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg、600 mg 若しくはプラセボを大腿前外側部に単回筋肉内投与、又は本薬 1,200 mg 若しくはプラセボを単回静脈内投与することとされた。なお、本試験では本薬 1,200 mg 又はプラセボを点滴静脈内投与時の投与 29 日目までの安全性及び PK に係る中間解析が実施され、本申請では当該中間解析結果が提出された。中間解析時点の平均観察期間は、本薬 300 mg IM で 148 日、本薬 600 mg IM で 129 日、本薬 1,200 mg で 29 日であった。

無作為化された 24 例（本薬 300、600 又は 1,200 mg 投与例 各 6 例、プラセボ 6 例）全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象は本薬 300 mg IM で 1 例（蕁麻疹）、600 mg IM で 2 例（齧歯、紅斑性皮疹 各 1 例）、プラセボで 1 例（上咽頭炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、日本人に本薬 300 又は 600 mg を筋肉内投与及び 1,200 mg を点滴静脈内投与したときの忍容性に特段の懸念は認められなかった。

7.1.2 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2 : D7000C00001 試験・安全性コホート<2022 年 12 月～継続中 (20 年 月データカットオフ) >)

18 歳以上 55 歳以下の外国人健康被験者 (目標症例数 : 56 例 [本薬/CIL 群 40 例、プラセボ群 16 例]) を対象に、本薬/CIL 併用時の安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が米国及び英国で実施された。本試験では、治験薬投与例の観察期間が投与 29 日、91 日及び 181 日目に達した段階でそれぞれ中間解析が実施され、本申請では投与 181 日目までのデータに基づく中間解析結果が提出された。

用法・用量は、本薬及び CIL 各 300 mg 又はプラセボを臀部又は大腿前外側部に単回筋肉内投与することとされた。

無作為化された 57 例 (本薬/CIL 群 41 例及びプラセボ群 16 例) 全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 4 例 (本薬/CIL 群 3 例、プラセボ群 1 例) であり、中止理由は追跡不能 (本薬/CIL 群 3 例) 及び被験者からの申し出 (プラセボ群 1 例) であった。

有害事象及び副作用は本薬/CIL 群で 41.5% (17/41 例) 及び 7.3% (3/41 例)、プラセボ群で 75.0% (12/16 例) 及び 18.8% (3/16 例) に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	本薬/CIL 群 (41 例)	プラセボ群 (16 例)	本薬/CIL 群 (41 例)	プラセボ群 (16 例)
全体	12 (41.5)	12 (75.0)	3 (7.3)	3 (18.8)
上気道感染	5 (12.2)	0	0	0
頭痛	4 (9.8)	3 (18.8)	1 (2.4)	0
注射部位疼痛	2 (4.9)	2 (12.5)	2 (4.9)	2 (12.5)
口腔咽頭痛	2 (4.9)	1 (6.3)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.4)	3 (18.8)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

MedDRA/J ver.26.1

死亡は、本薬/CIL 群で 1 例 (肺炎) に認められたが²⁵⁾、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬/CIL 群で 1 例 (低ナトリウム血症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬及び CIL 各 300 mg を臀部又は大腿前外側部に単回筋肉内投与したときの忍容性に特段の懸念は認められなかった。

7.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2 : D7000C00004 試験<2023 年 5 月～継続中 (20 年 月データカットオフ) >)

18 歳以上 55 歳以下の外国人健康被験者 (目標症例数 : 96 例 [本薬群 80 例、プラセボ群 16 例]) を対象に、本薬の安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が米国で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg、600 mg 若しくはプラセボを大腿前外側部に単回筋肉内投与、又は本薬 300 mg、600 mg、1,200 mg 若しくはプラセボを 50 mg/分の投与速度で単回点滴静脈内することとされた。本試験では、投与 91 日目までのデータに基づく中間解析が実施され、本申請では当該中間解析結果が提出された。

²⁵⁾ 投与 271 日目に報告された事象。

無作為化された 98 例のうち、96 例（本薬 300 mg IM 群、本薬 600 mg IM 群、本薬 300 mg IV 群及び本薬 600 mg IV 群 各 10 例、本薬 1200 mg IV 群 40 例、プラセボ IM 群 4 例、プラセボ IV 群 12 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 6 例（本薬 300 mg IV 群 1 例、本薬 1200 mg IV 群 4 例、プラセボ IV 群 1 例）であり、中止理由は追跡不能が 2 例（本薬 1,200 mg IV 群 2 例）及び被験者からの申し出が 4 例（本薬 300 mg IV 群 1 例、本薬 1,200 mg IV 群 2 例、プラセボ IV 群 1 例）であった。

有害事象は、本薬 300 mg IM 群で 2/10 例（嘔吐、関節痛、四肢痛 各 1 例（重複あり））、600 mg IM 群で 3/10 例（貧血、頭痛、悪心、筋肉痛 各 1 例（重複あり））、300 mg IV 群で 0/10 例、600 mg IV 群で 4/10 例（リンパ節症、不眠症、呼吸困難、歯痛、非心臓性胸痛、疼痛、靱帯捻挫、四肢損傷 各 1 例（重複あり））、1,200 mg IV 群で 14/40 例（悪心 2 例、インフルエンザ、副鼻腔炎、上気道感染、頭痛、回転性めまい、鼻閉、口腔咽頭痛、嘔吐、腹痛、下痢、発疹、蕁麻疹、疲労、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、注入に伴う反応、皮膚裂傷 各 1 例（重複あり））、プラセボ IM 群で 0/4 例、プラセボ IV 群で 1/16 例（A 型肝炎、呼吸困難、斑状皮疹、関節痛、筋肉痛、筋骨格痛、疲労 各 1 例（重複あり））に認められた。本薬 600 mg IM 群の 2 例（頭痛、悪心）、1,200 mg IV 群の 1 例（注入に伴う反応）は、治験薬投与との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

データカットオフ日（20 年 月 日、観察期間の中央値：本薬 114.0 日、プラセボ群 114.0 日）までに、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、本薬について 300 又は 600 mg の筋肉内投与及び 300～1,200 mg の静脈内投与における忍容性に特段の懸念は認められなかった。

7.2 第 I/III 相試験

7.2.1 海外第 I/III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：D7000C00001 試験・メインコホート＜20 年 月～継続中（2024 年 3 月データカットオフ）＞）

免疫抑制状態¹⁵⁾にある 12 歳以上の外国人被験者（目標症例数²⁶⁾ 3,200 例（本薬群及び対照薬群各 1,600 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、オーストラリア、スペイン等 18 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 26 のとおりであった。

²⁶⁾ メインコホート開始時点（20 年 月）の治験実施計画書第 5.0 版（20 年 月 日付け）では、有効性の副次評価項目である「全ての SARS-CoV-2 に起因する COVID-19 の発現頻度」について、対照薬群（CIL/TIX）の発現割合を 3.2%、対照薬群（CIL/TIX）に対する本薬群の期待ハザード比を 0.3 と仮定し、有意水準両側 5%、90%以上の検出力を確保するためには 40 イベントが必要と算出された。脱落率（10%）を考慮し、必要イベント数を得るために必要な症例数として 3,200 例（本薬群及び CIL/TIX 群各 1,600 例）が目標症例数とされた。

その後、対照薬群及び主要評価項目の変更が行われた（表 27）。治験実施計画書第 8.0 版（20 年 月 日付け）では、目標症例数の変更は行われなかったが、必要イベント数について再検討された。対象変異株（F456L 変異を含まない SARS-CoV-2 であり、本薬への感受性が期待される）に起因する COVID-19 の発現頻度は、本薬群の対照薬群に対する期待ハザード比を 0.3 と仮定し、有意水準両側 5%の下、90%以上の検出力を確保するための必要イベント数として、43 イベントと設定した。また、全ての SARS-CoV-2 変異株に起因する COVID-19 の発現頻度は、F456L 変異を含む変異株（本薬による中和活性が期待できない）によるイベントが全イベントの 20%含まれると想定し、本薬群の対照薬群に対する期待ハザード比を 0.4 と仮定した上で、有意水準両側 5%、90%以上の検出力を確保するための必要イベント数として、68 イベントと設定した。

表 26 主な選択・除外基準

選択基準	12 歳以上、かつ体重 40 kg 以上の者 - 治験薬投与前の SARS-CoV-2 抗原検査陰性 - 以下のいずれか 1 つ以上に該当する免疫抑制状態の患者 - 積極的な免疫抑制療法を受けている悪性固形腫瘍の患者 - 血液悪性腫瘍の患者 - 固形臓器移植又は造血幹細胞移植を受けてから 2 年以内の患者、又は慢性移植片対宿主病の患者 - 積極的に免疫抑制剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、移植関連の免疫抑制剤、重度免疫抑制剤に分類されるがん化学療法薬、TNF 阻害薬、その他の免疫抑制生物製剤を使用している患者 - キメラ抗原受容体 T 細胞療法を受けた患者 - B 細胞枯渇療法を受けてから 1 年以内の患者 - 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等）又は続発性免疫不全症（血液透析等）の患者 - 進行した、又は未治療の HIV 感染症患者
除外基準	- 治験薬投与前又は投与前日に急性の、又は発熱性（38℃以上）の疾患／感染症のある者 - 出血性疾患の診断を受けている者（血液凝固因子欠乏等）又は筋肉内注射又は静脈内穿刺により明らかな出血の既往を有する者 - 治験薬投与前 6 カ月以内に免疫グロブリン（抗 SARS-CoV-2 抗体薬を含む）、血液製剤又は COVID-19 に対する回復期血漿治療の投与を受けた者 - 治験薬投与前 3 カ月以内に SARS-CoV-2 ワクチンの投与を受けた者、又は COVID-19 と診断された者 - 治験薬投与前 2 週間以内に COVID-19 に対する抗ウイルス薬の予防的投与を受けた者

用法・用量は、本薬²⁷⁾300 mg 又は対照薬（プラセボ又は CIL 300 mg / TIX 300 mg）を 6 カ月間隔で 2 回、大腿前外側部に筋肉内投与することとされた。本試験では盲検下において、表 27 のとおり対照薬及び評価項目が変更された。なお、対照薬の変更前に 2 回目投与に至った被験者はおらず、対照薬群の 2 回目投与の治験薬は全てプラセボであった。本試験では、有効性解析対象集団の観察期間の中央値が投与後 181 日以上となった時点で中間解析が実施され、本申請では当該中間解析結果が提出された。

表 27 対照薬群及び有効性評価項目に関する変更の概要

治験実施計画書の版 (発効日)	対照薬	有効性評価項目	
		主要評価項目	主な副次評価項目
第 5.0 版 ^{a)} (20 年 月 日)	CIL/TIX	SARS-CoV-2 に対する中和抗体価	全ての SARS-CoV-2 変異株に起因する COVID-19 の発現頻度
第 6.0 版 (20 年 月 日)	CIL/TIX	全ての SARS-CoV-2 変異株に起因する COVID-19 の発現頻度	SARS-CoV-2 に対する中和抗体価
第 7.0 版 (20 年 月 日)	プラセボ	全ての SARS-CoV-2 変異株に起因する COVID-19 の発現頻度	SARS-CoV-2 に対する中和抗体価
第 8.0 版 (20 年 月 日)	プラセボ	① 全ての SARS-CoV-2 変異株に起因する COVID-19 の発現頻度 ② 対象変異株（F456L 変異を含まない SARS-CoV-2）に起因する COVID-19 の発現頻度	SARS-CoV-2 に対する中和抗体価

a) メインコホート開始時点（20 年 月）の治験実施計画書

無作為化された 3,349 例（本薬群 1,674 例、対照薬群 1,675 例（CIL/TIX 1,111 例、プラセボ 564 例））のうち、治験薬未投与症例 14 例及び重複登録症例 1 例を除く 3,334 例（本薬群 1,669 例、対照薬群 1,665 例（CIL/TIX 1,104 例、プラセボ 561 例））が FAS とされた。FAS には、治験薬投与過誤が生じた 2 例が含まれることから、実際に投与された治験薬に基づき、本薬群 1,671 例、対照薬群 1,663 例（CIL/TIX 1,102 例、プラセボ 561 例）が安全性解析対象集団とされた。また、FAS のうち、ベースライン時の RT-PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性であった被験者 53 例（本薬群 20 例、対照薬群 33 例（CIL/TIX 22 例、プラセボ 11 例））及び他試験との重複登録が判明した症例 1 例（CIL/TIX 1 例）を除く 3,280 例（本薬群 1,649 例、対照薬群 1,631 例（CIL/TIX 1,082 例、プラセボ 549 例））が有効性解析対象集団とされた。

治験薬投与例（重複登録症例 1 例を含む）のうち、中止例は本薬群 6.0%（100/1,669 例）及び対照薬群 6.4%（106/1,666 例）（CIL/TIX 8.4%（93/1,105 例）、プラセボ 2.3%（13/561 例））に認められ、主な中止

²⁷⁾ 安全性コホート（7.1.2 参照）では SARS-CoV-2 オミクロン株に対する中和活性を有する CIL と本薬との併用による検討を行ったが、以降流行した変異株に対する CIL の *in vitro* 中和活性及び海外規制当局からの指摘を踏まえ、メインコホートでは本薬単独での検討を行うこととされた（治験実施計画書第 5.0 版（20 年 月 日付け））。

理由は被験者からの申し出 112 例（本薬群 52 例、CIL/TIX 51 例、プラセボ 9 例）、追跡不能 37 例（本薬群 17 例、CIL/TIX 19 例、プラセボ 1 例）、死亡 32 例（本薬群 19 例、CIL/TIX 11 例、プラセボ 2 例）等であった。中間解析時点の観察期間（中央値（最小値，最大値））は、FAS において本薬群 191（8,360）日、CIL/TIX 229（5,360）日、プラセボ 162（22,207）日であった。

有効性の主要評価項目である、有効性解析対象集団における①全ての SARS-CoV-2 変異株及び②対象変異株（F456L 変異を含まない SARS-CoV-2）に起因する COVID-19 の発現²⁸⁾に基づく相対リスク減少率²⁹⁾は表 28 のとおりであり、2 つの主要評価項目（dual primary endpoint）³⁰⁾において、いずれも本薬群と対照薬群の間に統計学的な有意差が認められたことから、対照薬群に対する本薬群の優越性が示された。

表 28 COVID-19 の発現に基づく相対リスク減少率（有効性解析対象集団）

起因ウイルス	イベント発現割合		相対リスク減少率 ²⁹⁾ [95%信頼区間] (%)	調整 P 値 ³⁰⁾
	本薬群 ^{a)}	対照薬群 ^{a)b)}		
全ての SARS-CoV-2 変異株	7.4% (122/1,649)	10.9% (178/1,631)	34.9 [17.8, 48.4]	< 0.001
対象変異株（F456L 変異を含まない SARS-CoV-2）	3.3% (54/1,649)	5.5% (90/1,631)	42.9 [19.9, 59.3]	0.001

発現割合 (%)（発現例数/評価例数）

a) Day 181 に 2 回目の治験薬を投与された被験者を含む。

b) CIL/TIX 又はプラセボを 1 回投与された被験者、1 回目及び 2 回目に CIL/TIX 及びプラセボをそれぞれ投与された被験者（CIL/TIX-プラセボ）、プラセボを 2 回投与された被験者（プラセボ-プラセボ）からなる。

c) 有意水準両側 5%、投与群（本薬群／対照薬群）、6 カ月以内の SARS-CoV-2 ワクチンの投与有無及び SARS-CoV-2 の感染有無、12 カ月以内の CIL/TIX の投与有無を共変量、各症例の観察期間の対数値をオフセット項としたロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデル。検定の多重性は Holm の方法により調整した。

また、主要評価項目である COVID-19 の発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線の結果は図 1 のとおりであった。

²⁸⁾ 以下の①及び②を両方満たした場合に COVID-19 の発現と判定した。

①RT-PCR 検査による SARS-CoV-2 検査陽性

②WHO COVID-19 症例定義（2022 年）に示された、以下の (i) 又は (ii) の臨床基準に該当。

(i) 「発熱（主観的定義）」「咳嗽」「COVID-19 検査（迅速抗原検査又は RT-PCR 検査）陽性」のうち、2 項目以上に該当

(ii) 「発熱（主観的定義）」「咳嗽」「全身脱力／疲労」「頭痛」「筋肉痛」「咽喉痛」「鼻感冒」「呼吸困難」「悪心／下痢／食欲不振」「結膜炎」「COVID-19 検査陽性」「医師により COVID-19 と関連性ありと判断された症状」のうち、3 項目以上の徴候又は症状の急性発症

²⁹⁾ 相対リスク減少率 (%) = {1 - (本薬群の発現率 / 対照薬群の発現率)} × 100

³⁰⁾ 2 つの主要評価項目については、Holm の方法により検定の多重性を調整することとされ、いずれか一方において統計学的な有意差が認められた場合に、対照薬群に対する本薬群の優越性が示されたと判断することとされた。

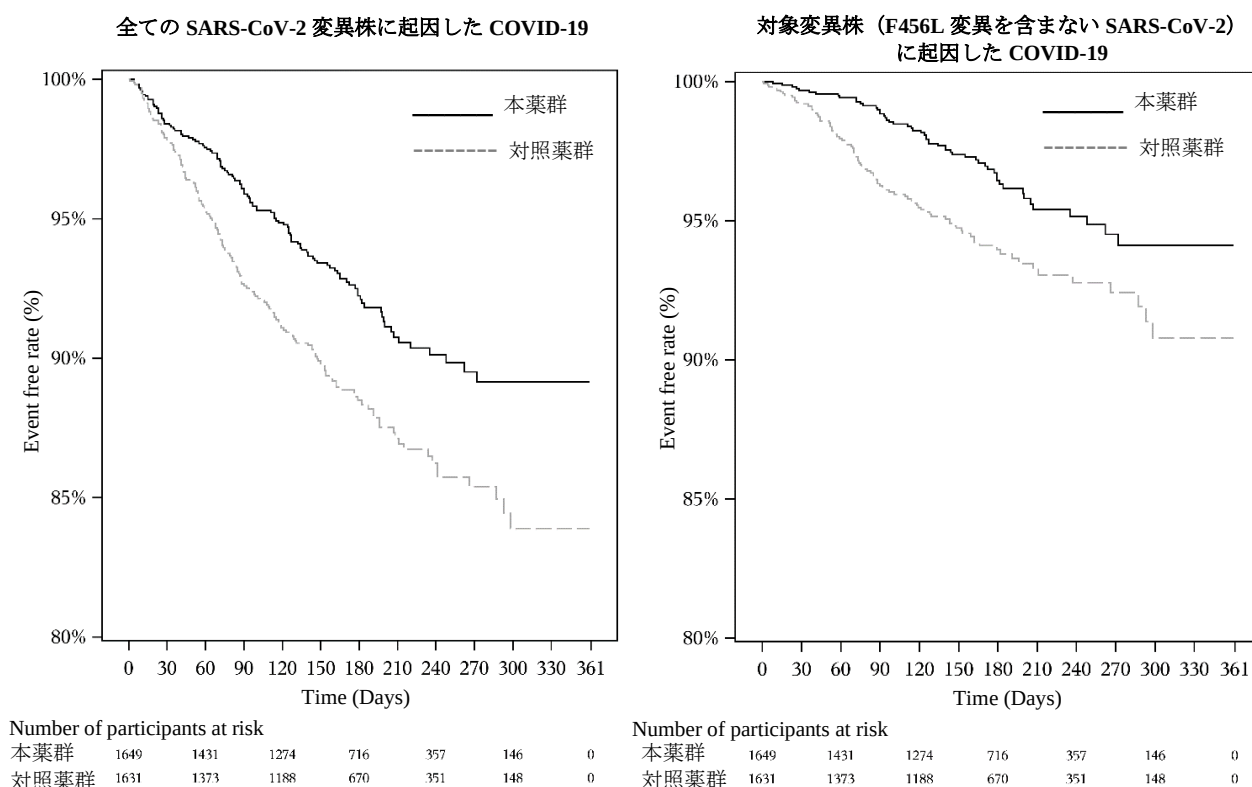


図1 COVID-19 の累積非発現割合に関する Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団)

なお、組み入れられた米国在住日本人 4 例（本薬群 1 例、CIL/TIX 投与例 1 例、プラセボ投与例 2 例）のうち、プラセボ投与例 1 例で COVID-19 の発現が認められた。

1 回目の治験薬投与後 90 日目³¹⁾までに、有害事象及び副作用は本薬群で 49.9% (833/1,671 例) 及び 7.4% (123/1,671 例)、CIL/TIX で 53.3% (587/1,102 例) 及び 10.4% (115/1,102 例)、プラセボで 48.1% (270/561 例) 及び 6.1% (34/561 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。また、2 回目の治験薬投与後 90 日目までに、有害事象及び副作用は本薬群で 24.8% (220/886 例) 及び 3.2% (28/886 例)、1 回目 CIL/TIX、2 回目プラセボ投与例 (CIL/TIX-プラセボ) で 23.4% (184/785 例) 及び 2.4% (19/785 例)、1 回目、2 回目ともプラセボ投与例 (プラセボ-プラセボ) で 8.5% (8/94 例) 及び 6.4% (6/94 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は COVID-19 (本薬群 2.1% (19/886 例)、CIL/TIX-プラセボ 2.5% (20/785 例)) であった。

³¹⁾ CIL/TIX の臨床試験では有害事象の大部分が投与後 90 日以内に認められたこと、注射直後反応、投与部位反応は投与後数時間以内に発現すると考えられたことから、治験薬投与後 90 日間の有害事象及び副作用を収集する計画とされた。なお、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象 (重篤な過敏症反応、免疫複合体疾患、注入に伴う反応並びに心血管事象及び血栓塞栓性事象) については、発現時点に関わらず全て収集した。

表 29 治験薬 1 回目投与後 90 日目までにいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	本薬群 (1,671 例)	対照薬群		本薬群 (1,671 例)	対照薬群	
		CIL/TIX (1,102 例)	プラセボ (561 例)		CIL/TIX (1,102 例)	プラセボ (561 例)
全有害事象/副作用	833 (49.9)	587 (48.1)	270 (48.1)	123 (7.4)	115 (10.4)	34 (6.1)
COVID-19	97 (5.8)	78 (7.1)	62 (11.1)	0	0	0
咳嗽	89 (5.3)	75 (6.8)	20 (3.6)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.2)
頭痛	84 (5.0)	49 (4.4)	28 (5.0)	16 (1.0)	9 (0.8)	5 (0.9)
疲労	66 (3.9)	53 (4.8)	27 (4.8)	20 (1.2)	22 (2.0)	9 (1.6)
口腔咽頭痛	66 (3.9)	28 (2.5)	15 (2.7)	1 (0.1)	0	0
鼻漏	53 (3.2)	38 (3.4)	14 (2.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
上気道感染	46 (2.8)	17 (1.5)	21 (3.7)	0	0	0
尿路感染	43 (2.6)	27 (2.5)	10 (1.8)	0	0	0
下痢	41 (2.5)	38 (3.4)	15 (2.7)	2 (0.1)	4 (0.2)	0
鼻閉	38 (2.3)	12 (1.1)	10 (1.8)	0	0	1 (0.2)
上咽頭炎	36 (2.2)	21 (1.9)	13 (2.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
発熱	34 (2.0)	19 (1.7)	8 (1.4)	1 (0.1)	7 (0.6)	1 (0.2)
悪心	28 (1.7)	22 (2.0)	13 (2.3)	5 (0.3)	6 (0.5)	2 (0.4)
注射部位疼痛	25 (1.5)	25 (2.3)	6 (1.1)	15 (0.9)	15 (1.4)	4 (0.7)
筋肉痛	24 (1.4)	19 (1.7)	15 (2.7)	7 (0.4)	5 (0.5)	4 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

MedDRA/J ver.26.1

データカットオフまでの観察期間に認められた死亡は、本薬群で 20 例 (心停止 4 例、敗血症性ショック 2 例、非小細胞肺癌、直腸癌第 4 期、急性心筋梗塞、急性呼吸不全、喀血、死亡、穿孔性虫垂炎、肺炎球菌性敗血症、肺線維症、心筋梗塞、レンサ球菌性敗血症、心肺停止、肺炎、遠隔転移を伴う前立腺癌 各 1 例)、CIL/TIX で 11 例 (急性呼吸不全、急性心筋梗塞 各 2 例、COVID-19 肺炎、菌血症、尿路性敗血症、敗血症性ショック、冠動脈疾患、終末期腎疾患、心筋梗塞 各 1 例)、プラセボで 2 例 (形質細胞性骨髄腫、死亡) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象 (死亡を含む。表 38 参照) のうち、治験薬投与との因果関係が否定されなかった事象として、治験薬 1 回目投与後の本薬群で 2 例 (肺塞栓症、高血圧緊急症、急性肺水腫 (重複あり))、CIL/TIX で 4 例 (薬物過敏症、左室機能不全、高血圧切迫症、転倒)、プラセボで 2 例 (過敏症、深部静脈血栓症、注射部位壊死 (重複あり))、治験薬 2 回目投与後の CIL/TIX-プラセボで 1 例 (胃腸炎) に認められた。プラセボ群で認められた注射部位壊死では後遺症が認められたものの、その他の事象の転帰は回復又は軽快であった。

本薬が投与された米国在住日本人被験者 1 例では、有害事象は認められなかった。

以上より、免疫抑制状態¹⁵⁾にある 12 歳以上の外国人被験者において、本薬の COVID-19 の発症に対する抑制効果が確認され、忍容性にも特段の問題は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発戦略及び臨床データパッケージについて

申請者は、本薬の開発戦略及び臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本薬は、CIL/TIX (販売名: エバシエルド筋注セット) の後継品として、CIL 及び TIX と同じ基本構造で、より幅広い SARS-CoV-2 変異株に対して中和活性を有するように設計されている。本薬の臨床開発においては当初、SARS-CoV-2 中和抗体価から COVID-19 に対する防御免疫を予測可能との報告 (Nat Med 2021; 27: 1205-11、N Engl J Med 2021; 385: 1184-95 等) を踏まえ、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価を評価指標とした上で、海外第 I / III 相試験 (D7000C00001 試験) において CIL/TIX に対する本薬 300 mg の を検証する計画としていた。しかしながら、 から を受け、本薬 1,200 mg 及び CIL/TIX の中和抗体価の比較を別試験 (D7000C00001 試験・サブスタディ) にて検討する計画となったことに伴い、D7000C00001 試験・メインコホートについては、試験開始後に盲検下で副

次評価項目の「COVID-19 の発現」を主要評価項目に変更した。また、当時の流行株に対し CIL/TIX は中和活性を有していなかったことから、D7000C00001 試験・メインコホートの対照薬を、盲検下で CIL/TIX からプラセボに変更した（表 27）。さらに、D7000C00001 試験・メインコホートの試験期間中に、本薬による中和活性が期待できない F456L 変異を含む変異株が出現・流行したことから、本薬の使用目的は本薬による中和活性が期待できる変異株の発症抑制であると考え、使用目的に沿って対象変異株（F456L 変異を含まない SARS-CoV-2）に関する解析を盲検下で主要評価項目に追加し、全ての変異株に関する解析といずれか一方で本薬群と対照薬群の統計学的な有意差が認められた場合に本薬の有効性が検証されたと判断すると規定した。

以上、D7000C00001 試験・メインコホートでは、試験開始後に対照薬、主要評価項目やその評価方法等の計画に重要な事項が変更されたものの、いずれも盲検下で行われていることから試験結果への影響は大きくないと考えること、最終的に設定されたいずれの主要評価項目（①全ての SARS-CoV-2 変異株及び②対象変異株（F456L 変異を含まない SARS-CoV-2）に起因する COVID-19 の発現）でも、対照薬群と比較して本薬群で統計学的に有意な COVID-19 発現頻度の低下が確認されたことから、D7000C00001 試験・メインコホートを主たる臨床試験と位置付けて臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

次に、本邦における本薬の開発戦略について、20██ 年 █ 月頃から D7000C00001 試験・メインコホートへの本邦からの参加について検討を開始したが、██████████、██████████は困難との判断に至った。そこで、D7000C00001 試験・メインコホートには可能な限り多くの海外在住日本人を組み入れた上で、エバシールド筋注セットの特例承認に係る臨床データパッケージと同様、国内では健康成人を対象とした第 I 相試験（D7000C00007 試験）を実施し、総合的に日本人における本薬の有効性及び安全性を説明する計画とした。

また申請者は、以下の検討結果から、内因性・外因性の民族的要因が本薬の有効性及び安全性に影響を与える懸念はなく、D7000C00001 試験・メインコホートを主たる臨床試験として位置付けることは可能と説明している。

- 国内第 I 相試験（D7000C00007 試験）及び海外第 I 相試験（D7000C00004 試験及び D7000C00001 試験・安全性コホート）の結果から、日本人と外国人の PK に臨床的に意義のある差異は認められなかった（6.R.1 参照）。
- 本薬は外来性ウイルスを標的抗原とする特異的なモノクローナル抗体であり、ヒト組織との交差反応性は認められなかった（5.7.1 参照）。
- 抗原結合部位を除き、本薬の基本構造は CIL 及び TIX と共通である。CIL/TIX の COVID-19 の発症抑制効果及び安全性に民族差があるとの報告はないことから、本薬についても同様に有効性及び安全性に関する民族差は想定されない。
- 国内外では、SARS-CoV-2 各変異株の流行時期に差異はあるものの、国内外の最近の流行株はいずれもオミクロン株であり³²⁾、病原体としての本質、感染症の臨床症状等に差異は認められない。したがって、本薬による SARS-CoV-2 中和活性は国内外で同様に期待できる。

³²⁾ 国内： https://www.hokeniryo.metro.tokyo.lg.jp/kansen/corona_portal/henikabu/screening.html（最終確認日：2024 年 10 月 11 日）

海外： <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>（最終確認日：2024 年 10 月 11 日）

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>（最終確認日：2024 年 10 月 11 日）

機構は、以下のように考える。

D7000C00001 試験・メインコホートについて、試験実施中に対照薬、主要評価項目等の計画上重要な事項に関する変更が行われたが、試験計画が立案された 20██ 年には SARS-CoV-2 オミクロン株の特徴、SARS-CoV-2 の変異頻度の高さ、オミクロン株に起因した COVID-19 の症状等に関する知見が蓄積していたと考えられ、本来であれば試験計画の段階で本薬の有効性評価の方針について十分に検討すべきであった。その上で、試験実施中の計画変更による影響について、以下の点を踏まえると、試験結果への影響は限定的であり、当該試験成績を中心に有効性を評価することは可能と判断した。

- 主要な変更はいずれも盲検下で行われていたこと。
- 対照薬の変更について、当時の流行株に対して CIL/TIX の中和活性は大幅な低下が認められていたため、CIL/TIX 投与症例及びプラセボ投与症例の合算を対照薬群とした場合でも、対照薬群全例がプラセボ投与の場合と比較して、本薬の有効性を過大に評価した可能性は低いこと。
- 主要評価項目の変更について、COVID-19 の発現は D7000C00001 試験・メインコホートの開始時点で副次評価項目として事前に設定されていたこと。さらに、当該評価項目に対する仮説検定において高い検出力が確保できるよう、目標症例数が設定されていたこと。
- 対象変異株（F456L 変異を含まない SARS-CoV-2）に関する解析が主要評価項目に追加設定されたことについて、当該解析結果は「全ての流行株が本薬に感受性を有する理想的な環境下での効果」として解釈は可能であること。

なお、実臨床では本薬による中和活性が異なる複数の変異株が同時期に流行していること及び新たな変異株の出現に関する報告が続いていることを踏まえ、本薬の有効性及び本薬投与の臨床的意義については、F456L 変異を含む変異株も含めた全ての SARS-CoV-2 変異株による COVID-19 の発症抑制に関する結果を中心に議論する方針とした。

次に、本邦での臨床データパッケージについて、本薬の PK 及び薬理作用に大きな民族差はないとの考察、本薬は抗原結合部位を除き、CIL/TIX と同様の構造を有するヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、CIL/TIX の国内使用実績及び民族差に関する報告がないことから、本薬についても大きな民族差は想定しがたいと考えられ、海外で実施された D7000C00001 試験・メインコホートを中心に、本薬の有効性及び安全性を評価検討する方針とした。

感染症の発症抑制効果は、流行状況、感染者との接触の程度、免疫の保有状況等による影響を受けることが避けられないため、日本国内でも海外試験と同様の効果が得られるのかについては一定の不確かさがある。D7000C00001 試験・メインコホートに組み入れられた海外在住日本人は結果的に 4 例に留まっており、本薬の有効性及び安全性に関する民族差の有無を具体的なデータに基づき検討することは困難であった。このため本邦でも本薬の開発を行うのであれば、D7000C00001 試験に本邦からも参加を検討する等により、日本国内での有効性及び安全性を確認することがより適切であった。なお、現在の国内の主な流行株は、本薬が中和活性を示さない F456L 変異を含む変異株であり（3.R.2 参照）、現時点で日本国内で本薬の有効性及び安全性を確認する臨床試験を計画・実施する意義は低いと考える。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する本薬の有効性について、海外第 I/III 相試験 (D7000C00001 試験)・メインコホートの結果に基づき、以下のように説明している。

- 主要評価項目である①全ての SARS-CoV-2 変異株及び②対象変異株 (F456L 変異を含まない SARS-CoV-2) に起因する COVID-19 について、本薬群では対照薬群と比較して統計学的に有意な発現リスク減少が認められた。
- 有効性解析対象集団における COVID-19 (全ての変異株) に関連した入院、重症 COVID-19³³⁾及び COVID-19 に関連した死亡は表 30 のとおりであり、該当症例が少なかったため有効性を評価するには限界があった。

表 30 COVID-19 に関連した入院症例、重症例及び死亡例 (有効性解析対象集団)

	イベント発現割合 (%)	
	本薬群 ^{a)}	対照薬群 ^{a)b)}
COVID-19 に関連した入院	0.6% (10/1,649)	0.6% (10/1,631)
重症 COVID-19	0.1% (2/1,649)	0.1% (2/1,631)
COVID-19 に関連した死亡	0	0.1% (1/1,631)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) Day 181 に 2 回目の治験薬を投与された被験者を含む。

b) CIL/TIX 又はプラセボを 1 回投与された被験者、1 回目及び 2 回目に CIL/TIX 及びプラセボをそれぞれ投与された被験者、プラセボを 2 回投与された被験者からなる。

- 初回投与から Day 180 まで (治験薬の 1 回目投与から 2 回目の投与を受ける前まで) の全ての変異株に起因する COVID-19 の発現割合は本薬群で 6.5% (107/1,649 例)、対照薬群で 9.8% (160/1,631 例)、相対リスク減少率 [95%信頼区間] は 36.4 [18.7, 50.3] %であり、本薬単回投与時の結果は主解析の結果と同様の傾向が認められた。なお、中間解析時点 (有効性解析対象集団の観察期間の中央値が投与後 181 日以上となった時点) ではイベント数が限られるため、具体的な検討は困難であるものの、Day 181 以降 (治験薬の 2 回目投与以降) の全ての変異株に起因する COVID-19 の発現割合は本薬群で 0.9% (15/1,649 例)、対照薬群で 1.1% (18/1,631 例) であった。
- CIL/TIX の投与対象と同様に、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児の組入れも可能とした結果、主に免疫抑制療法を受けている被験者が組入れられた。全ての SARS-CoV-2 変異株に起因する COVID-19 の発現について、年齢層別の解析結果は表 31 のとおりであり、65 歳以上の高齢者については、65 歳未満の非高齢者と同様の有効性が示唆された。なお、小児の登録例数は限られており、COVID-19 の発現割合に関する検討は困難であったが、有効性が減弱する明確な傾向は示唆されなかった。

表 31 年齢層別の COVID-19 (全ての SARS-CoV-2 変異株) 相対リスク減少率- (有効性解析対象集団)

	イベント発現割合 (%)		相対リスク減少率 ^{c)} [95%信頼区間] (%)
	本薬群 ^{a)}	対照薬群 ^{a)b)}	
12 歳以上 18 歳未満	0 (0/8)	0 (0/7)	—
18 歳以上 65 歳未満	8.2 (86/1,045)	12.1 (125/1,037)	33.5 [12.3, 49.6]
65 歳以上	6.0 (36/597)	9.0 (53/587)	36.5 [2.7, 58.5]

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)、—: 算出できず

a) Day 181 に 2 回目の治験薬を投与された被験者を含む。

b) CIL/TIX 又はプラセボを 1 回投与された被験者、1 回目及び 2 回目に CIL/TIX 及びプラセボをそれぞれ投与された被験者、プラセボを 2 回投与された被験者からなる。

c) 投与群 (本薬群/対照薬群)、部分集団、投与群と部分集団の交互作用を共変量、各症例の観察期間の対数値をオフセット項としたロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデル

³³⁾ WHO Clinical Progression Scale が 6 以上 (入院を要し、非侵襲的な換気療法を必要とする)

機構は、以下のように考える。

D7000C00001 試験・メインコホートにおいて、COVID-19 の発症抑制効果は示された。COVID-19 に関連した入院や重症 COVID-19 の抑制効果について、イベント数が限られており本薬による改善傾向は示唆されなかったことを踏まえ、製造販売後に引き続き情報収集することが適切と考える。なお、小児における有効性は D7000C00001 試験・メインコホートからは明確になっておらず、小児への本薬の使用については安全性及び PK の観点も踏まえて 7.R.6 で引き続き議論する。

7.R.2.2 SARS-CoV-2 の各種変異株に対する有効性について

申請者は、SARS-CoV-2 の各種変異株に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

本薬は、SARS-CoV-2 の S タンパク質に特異的に結合する IgG1 抗体であるが、標的となる S タンパク質の結合部位のうち特に F456L 変異が存在する場合、本薬は中和活性を示さない。また、試験期間中に流行した JN.1 系統には本薬との結合部位である S タンパク質に L455S 変異が存在しており、当該変異によると考えられる本薬の中和活性の低下が認められている（以上、3.R.2 参照）。D7000C00001 試験・メインコホートにおいて、COVID-19 発現患者から分離された主な変異株分類別のイベント発現割合は表 32 のとおりであり、対象変異株（F456L 変異を含まない変異株）を中心に、本薬による COVID-19 の発現抑制効果が示唆された。JN.1 系統については有効性が減弱する傾向が認められるものの、本薬の有効性は示唆されているものとする。なお、F456L 変異を含む変異株についても、対照薬群と比較して本薬群でイベント発現割合が低い傾向であったが、本薬による中和活性が期待できない変異株であり、偶発的な結果と考えている。

表 32 主な変異株分類別の COVID-19 相対リスク減少率（有効性解析対象集団）

	イベント発現割合（%）		相対リスク減少率 ^{c)} [95%信頼区間]（%）
	本薬群 ^{a)}	対照薬群 ^{a)b)}	
特定された任意の変異株	6.1 (101/1,649)	9.4 (154/1,631)	37.6 [19.6, 51.6]
対象変異株	3.3 (54/1,649)	5.5 (90/1,631)	42.9 [19.9, 59.3]
BA.2.86 + subvariants	0.1 (1/1,649)	0.6 (10/1,631)	90.9 [27.4, 98.9]
XBB + subvariants	0.4 (6/1,649)	1.2 (20/1,631)	71.6 [29.0, 88.7]
JN.1 + subvariants	2.9 (47/1,649)	3.7 (60/1,631)	25.1 [-9.7, 48.8]
F456L 変異を含む変異株	2.9 (47/1,649)	3.9 (64/1,631)	30.4 [-1.8, 52.5]

発現割合（%）（発現例数/評価例数）

a) Day 181 に 2 回目の治験薬を投与された被験者を含む。

b) CIL/TIX 又はプラセボを 1 回投与された被験者、1 回目及び 2 回目に CIL/TIX 及びプラセボをそれぞれ投与された被験者、プラセボを 2 回投与された被験者からなる。

c) 投与群（本薬群/対照薬群）、6 カ月以内の SARS-CoV-2 ワクチンの投与有無及び SARS-CoV-2 の感染有無、12 カ月以内の CIL/TIX の投与有無を共変量、各症例の観察期間の対数値をオフセット項としたロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデル

なお、2024 年 5 月以降、国内の主な流行株はいずれも F456L 変異を含む KP.3 系統及びその亜系統等であり³⁴⁾、本薬は中和活性を示さないため（3.R.2 参照）、本薬による有効性は期待できない。

機構は以下のように考える。

D7000C00001 試験・メインコホートでは、本薬投与により SARS-CoV-2 に起因する COVID-19 の発症抑制効果が示された。JN.1 系統については、F456L 変異は含まれないものの本薬の中和活性の低下が認められており（3.R.2 参照）、探索的な検討結果ではあるが、有効性が減弱する可能性は示唆された。また、中和活性に関する検討結果から、F456L 変異を含む変異株に対する有効性は期待できないとの申請者の考えは理解可能である。2024 年 10 月現在、国内で流行している SARS-CoV-2 は主に F456L 変異を

³⁴⁾ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/12865-sars-cov-2-kp3.html>（最終確認日：2024 年 10 月 11 日）

含む変異株であり、また、今後も新たな変異株の出現が見込まれるため、本薬投与の必要性については投与時点の流行株の状況も踏まえて慎重に判断する必要がある。

本薬の適正使用のためには、流行株に対する本薬の中和活性は重要な情報であり、製造販売後も継続的に情報を収集し、得られた知見を速やかに医療現場に提供する必要がある。

7.R.2.3 背景疾患別の有効性について

申請者は、本薬の有効性に対する背景疾患の影響について、以下のとおり説明している。

D7000C00001 試験・メインコホートは免疫抑制状態にある被験者を対象としており、具体的な選択基準(表 26)については米国 NIH のガイドライン(Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines, National Institutes of Health, 2021)を参考に設定した。当該試験における、全ての SARS-CoV-2 変異株に起因する COVID-19 の発現割合について、被験者の背景疾患別の検討結果は表 33 のとおりであり、「積極的な免疫抑制療法を受けている悪性固形腫瘍」の被験者以外の部分集団では、全体集団と同様に本薬群でイベント発現割合が低い傾向が認められた。「積極的な免疫抑制療法を受けている悪性固形腫瘍」の患者では本薬群でイベント発生が多い傾向であったが、評価例数は 50 例程度と限られており、信頼区間は 0 を跨いでいること、血清中本薬濃度は他の背景疾患を有する患者と比較して大きく異ならなかったことから、偶発的な偏りと考える。なお、「キメラ抗原受容体 T 細胞療法を受けた患者」及び「進行した又は未治療の HIV 感染症の患者」については該当例数が限られており、評価が困難であった。

表 33 背景疾患別の COVID-19 (全ての SARS-CoV-2 変異株) 相対リスク減少率 (有効性解析対象集団)

		イベント発現割合 (%)		相対リスク減少率 ^{c)} [95%信頼区間] (%)
		本薬群 ^{a)}	対照薬群 ^{a)b)}	
固形臓器移植 又は造血幹細胞移植	非該当	7.3 (101/1,381)	10.8 (148/1,368)	34.6 [15.6, 49.3]
	該当	7.8 (21/268)	11.4 (30/263)	34.3 [-15.2, 62.6]
積極的な免疫抑制療法を受けている悪性固形腫瘍	非該当	7.1 (113/1,595)	11.0 (173/1,574)	37.8 [21.0, 51.0]
	該当	16.7 (9/54)	8.3 (5/57)	-87.3 [-435.1, 34.4]
免疫抑制剤の使用	非該当	5.1 (22/435)	8.8 (36/408)	44.8 [6.1, 67.6]
	該当	8.2 (100/1,214)	11.6 (142/1,223)	31.1 [10.8, 46.8]
血液悪性腫瘍	非該当	7.6 (105/1,387)	10.7 (150/1,401)	31.5 [12.0, 46.7]
	該当	6.5 (17/262)	12.2 (28/230)	50.5 [8.4, 73.2]
中等度又は重症の 続発性免疫不全症	非該当	8.2 (114/1,385)	11.7 (164/1,398)	32.2 [13.8, 46.7]
	該当	3.0 (8/264)	6.0 (14/233)	49.8 [-19.7, 79.0]
B 細胞枯渇療法	非該当	7.2 (102/1,422)	10.5 (150/1,425)	34.1 [15.1, 48.9]
	該当	8.8 (20/227)	13.6 (28/206)	38.9 [-8.6, 65.6]
キメラ抗原受容体 T 細胞療法	非該当	7.4 (122/1,645)	10.9 (178/1,626)	34.8 [17.8, 48.3]
	該当	0 (0/4)	0 (0/5)	NC
中等度又は重度の原発性免疫不全症	非該当	7.4 (120/1,625)	10.8 (173/1,602)	34.4 [17.0, 48.1]
	該当	8.3 (2/24)	17.2 (5/29)	46.4 [-145.4, 88.3]
進行した又は未治療の HIV 感染症	非該当	7.5 (122/1,637)	11.1 (178/1,608)	35.3 [18.3, 48.7]
	該当	0 (0/12)	0 (0/23)	NC

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) Day 181 に 2 回目の治験薬を投与された被験者を含む。

b) CIL/TIX 又はプラセボを 1 回投与された被験者、1 回目及び 2 回目に CIL/TIX 及びプラセボをそれぞれ投与された被験者、プラセボを 2 回投与された被験者からなる。

c) 投与群 (本薬群/対照薬群)、6 カ月以内の SARS-CoV-2 ワクチンの投与有無及び SARS-CoV-2 の感染有無、12 カ月以内の CIL/TIX の投与有無を共変量、各症例の観察期間の対数値をオフセット項としたロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデル

機構は、以下のよう考える。

D7000C00001 試験・メインコホートにおける背景疾患別の部分集団解析結果について、一部の背景疾患については該当症例が少なく、本薬の有効性について検討することは困難であったが、背景疾患が本薬の有効性に明らかに影響を及ぼす可能性は示唆されなかった。本薬はヒト IgG 抗体であり、現時点で

は本薬の PK が背景疾患により大きく変化する可能性は示唆されていないことから、特定の背景疾患を有する患者を本薬の投与対象から除外する必要はないと判断する。なお、背景疾患が本薬の有効性に与える影響については製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合は医療現場に情報提供することが適切である。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

海外第 I / III 相試験 (D7000C00001 試験・メインコホート) における安全性の概要を表 34 に示す。本薬群と対照薬群 (CIL/TIX 投与例、プラセボ投与例) で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、中間解析結果に基づく探索的な検討結果ではあるものの、2 回目投与後に本薬の忍容性が悪化する傾向は示唆されていない。

本薬群では、主な有害事象として、COVID-19 や原疾患に関連する事象に加えて、下痢、注射部位疼痛が認められ (表 29 参照)、多くが非重篤の事象であった。また、年齢層別の安全性の概要は表 35 のとおりであり、65 歳以上の高齢被験者において安全性上の特段の懸念は示唆されなかった。なお、12 歳以上 18 歳未満の小児被験者について、本薬群の各症例で認められた有害事象は尿路感染、全身性エリテマトーデス/ループス腎炎、鼻炎/悪心/食欲減退/疲労/頭痛/筋肉痛/下痢/咳嗽/口腔咽頭痛、上気道感染、四肢痛であり、四肢痛を除き治験薬との因果関係は否定されている。限られた症例数ではあるものの、小児被験者において、現時点で安全性上の特段の懸念は示唆されていないと考える。

表 34 D7000C00001 試験・メインコホートにおける投与回数別の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	投与 1 回目 (Day 1~91)			投与 2 回目 (Day 181~271)		
	本薬群 (1,671 例)	対照薬群		本薬群 (886 例)	対照薬群	
		CIL/TIX (1,102 例)	プラセボ (561 例)		CIL/TIX-プラセボ (785 例)	プラセボ-プラセボ (94 例)
有害事象	833 (49.9)	587 (53.3)	270 (48.1)	220 (24.8)	184 (23.4)	8 (8.5)
副作用	123 (7.4)	115 (10.4)	34 (6.1)	28 (3.2)	19 (2.4)	6 (6.4)
重篤な有害事象	120 (7.2)	85 (7.7)	37 (6.6)	41 (4.6)	34 (4.3)	0
死亡に至った有害事象	7 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.5)	0
中止に至った有害事象	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

表 35 D7000C00001 試験・メインコホートにおける年齢層別の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	18 歳未満			18 歳以上 65 歳未満			65 歳以上		
	本薬群 (8 例)	対照薬群		本薬群 (1,057 例)	対照薬群		本薬群 (606 例)	対照薬群	
		CIL/TIX (7 例)	プラセボ (0 例)		CIL/TIX (678 例)	プラセボ (375 例)		CIL/TIX (417 例)	プラセボ (186 例)
有害事象	5 (62.5)	6 (85.7)	0	534 (50.5)	377 (55.6)	183 (48.8)	295 (48.7)	204 (48.9)	87 (46.8)
副作用	1 (12.5)	2 (28.6)	0	84 (7.9)	77 (11.4)	25 (6.7)	38 (6.3)	36 (8.6)	9 (4.8)
重篤な有害事象	0	1 (14.3)	0	65 (6.1)	53 (7.8)	24 (6.4)	55 (9.1)	31 (7.4)	13 (7.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	4 (0.4)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.5)
中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

また、日本人における安全性について、D7000C00001 試験・メインコホートで本薬が投与された米国在住日本人被験者 1 例では有害事象は認められず、国内第 I 相試験 (D7000C00007 試験) では軽度又は

中等度の事象が認められたものの、治験薬との因果関係は否定されていることから、現時点で特段の懸念は示唆されていない（7.1.1 及び 7.2.1 参照）。

なお、臨床試験において本薬投与に起因するアナフィラキシーを含む重篤な過敏症³⁵⁾は報告されていないものの、他の抗体医薬品やタンパク質を有効成分とする医薬品と同様に、本薬投与後にアナフィラキシーを含む重篤な過敏症の発現リスクは想定されることから、当該リスクについては添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

提示された臨床試験における有害事象の発現状況から、本薬の安全性は忍容可能と考えるが、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症については、適切に注意喚起を行う必要がある。また、日本人における安全性データは限定的であるものの、特段の安全性上の懸念は認められておらず、本薬が外来性因子に対する抗体でありヒト組織に対する交差反応性を示さないこと（5.7.1 参照）から、日本人と外国人で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いと判断した。ただし、日本人における安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

その上で機構は、本薬の先行品である CIL/TIX（販売名：エバシエルド筋注セット）の安全性プロファイルも参考に、心血管系事象及び血栓塞栓性事象のリスクについて追加検討を行った（7.R.3.2 参照）。

7.R.3.2 心血管系事象及び血栓塞栓性事象のリスクについて

申請者は、本薬の心血管系事象及び血栓塞栓性事象のリスクについて、以下のように説明している。

D7000C00001 試験・メインコホートにおいて、治験薬 1 回目投与からデータカットオフ時点までに認められた心血管系事象及び血栓塞栓性事象³⁶⁾の発現状況は表 36 のとおりであり、CIL/TIX と比較して本薬群で発現割合が特に高い傾向は示唆されなかった。本薬群の末梢腫脹、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び急性肺水腫 各 1 例、CIL/TIX 投与例の左室機能不全 1 例については、治験薬との因果関係が否定されていない。死亡に至った有害事象は、本薬群で 1 例（急性心筋梗塞）に認められたが、多くのリスク因子（終末期腎不全、腎透析、糖尿病、高脂血症等）を有する患者であり、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は本薬群で 44 例、CIL/TIX で 18 例、プラセボで 10 例に認められ、このうち本薬群の 2 例（肺塞栓症、急性肺水腫 各 1 例）、CIL/TIX の 1 例（左室機能不全）、プラセボの 1 例（深部静脈血栓症）では治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な事象を含め、心血管系事象及び血栓塞栓性事象の発現が認められた症例はいずれも心血管系リスク因子³⁷⁾を有していたこと、本薬はヒト組織に対する交差反応性を示さないこと（5.7.1 参照）から、偶発的な偏りであった可能性が高く、現段階では心血管系事象及び血栓塞栓性事象のリスクについて特段の注意喚起は不要と考える。

³⁵⁾ MedDRA SMQ 「過敏症」（狭域）及び「血管浮腫」（広域）並びに MedDRA PT として「特発性血管浮腫」及び「特発性蕁麻疹」に該当する、重篤な有害事象及び重症度 Grade 3 以上の有害事象であり、治験薬投与から 30 日以内に発現が認められたもの。

³⁶⁾ MedDRA SMQ 「心筋梗塞」（狭域）、「心不全」（広域）、「塞栓および血栓」（狭域）、「虚血性中枢神経系血管障害」（狭域）及び「出血性中枢神経系血管障害」（狭域）に該当する事象。

³⁷⁾ 冠動脈疾患、脳卒中/脳血管障害/一過性脳虚血発作、慢性心不全、塞栓症/血栓症、慢性腎臓病、自己免疫疾患、高血圧、脂質代謝異常の既往歴、バースライン BMI 30 kg/m² 以上、喫煙（現在及び過去）、男性、年齢 65 歳以上

表 36 心血管系事象及び血栓塞栓性事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (1,671 例)	対照薬群	
		CIL/TIX (1,102 例)	プラセボ (561 例)
心血管系事象及び血栓塞栓性事象	62 (3.7)	33 (3.0)	16 (2.9)
うっ血性心不全	11 (0.7)	8 (0.7)	2 (0.4)
急性心筋梗塞	10 (0.6)	5 (0.5)	2 (0.4)
急性心不全	9 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	8 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.4)
肺水腫	7 (0.4)	5 (0.5)	0
末梢性浮腫	6 (0.4)	4 (0.4)	2 (0.4)
肺塞栓症	6 (0.4)	0	0
脳卒中	4 (0.2)	0	0
末梢腫脹	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
急性左室不全	2 (0.1)	2 (0.2)	0
左室不全	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.4)
急性肺水腫	2 (0.1)	1 (0.1)	0
急性冠動脈症候群	2 (0.1)	0	0
心筋梗塞	2 (0.1)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.2)
トロポニン増加	1 (0.1)	2 (0.2)	0
拡張機能障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0
腕頭静脈血栓症	1 (0.1)	1 (0.1)	0
冠動脈疾患	1 (0.1)	0	0
脳幹出血	1 (0.1)	0	0
脳幹梗塞	1 (0.1)	0	0
頸動脈疾患	1 (0.1)	0	0
脳梗塞	1 (0.1)	0	0
微小脳梗塞	1 (0.1)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.1)	0	0
硬膜下出血	1 (0.1)	0	0
硬膜下血腫	1 (0.1)	0	0
血管ステント閉塞	1 (0.1)	0	0
心原性ショック	1 (0.1)	0	0
心拡大	1 (0.1)	0	0
多尿	1 (0.1)	0	0
頸静脈血栓症	1 (0.1)	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.1)	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.1)	0	0
大静脈血栓症	1 (0.1)	0	0
脳出血	1 (0.1)	0	0
左室機能不全	0	2 (0.2)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (0.1)	0
慢性心不全	0	1 (0.1)	0
駆出率減少	0	1 (0.1)	0
浮腫	0	1 (0.1)	0
心不全	0	0	1 (0.2)
不安定狭心症	0	0	1 (0.2)
脳血腫	0	0	1 (0.2)
頭頂葉脳卒中	0	0	1 (0.2)

発現例数 (発現割合 (%))

MedDRA/J ver.26.1

a) 安全性評価に係る観察期間の中央値 (範囲) : 本薬群 183.0 (1~335) 日、CIL/TIX 190.0 (1~359) 日、
プラセボ 58.0 (1~207) 日

機構は、以下のように考える。

D7000C00001 試験・メインコホートで認められた心血管系事象及び血栓塞栓性事象について、CIL/TIX と同様の事象が本薬群の心血管系リスク因子を有する被験者では認められたこと、CIL/TIX を上回るリスクは示唆されていないことを踏まえると、CIL/TIX と同様に、添付文書においてリスク因子を有する者への投与に関する注意喚起を行う必要がある。なお、心血管系事象及び血栓塞栓性事象について、製

造販売後に引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3.3 投与経路による安全性への影響について

申請者は、D7000C00001 試験・メインコホートにおいて検討されていない投与経路（静脈内投与、臀部への筋肉内投与）での安全性について、以下の点を説明し、投与経路による安全性への影響は示唆されていないと説明している。

- 静脈内投与については、大腿前外側部への筋肉内投与と比較して血清中本薬濃度が高くなることが確認されている（6.R.2 参照）。本薬の最大 1,200 mg の静脈内投与時の安全性について D7000C00007 試験及び海外第 I 相試験（D7000C00004 試験）において検討された結果、D7000C00007 試験では静脈内投与時に有害事象は認められなかったが、D7000C00004 試験では、静脈内投与に関連した有害事象として「注入に伴う反応」が認められた。当該事象は軽度の事象であり、転帰は回復であった。infusion reaction は生物学的製剤で共通して認められるサイトカイン放出に起因した事象で、用量非依存的に認められることが知られており、認められた場合に投与の中止、中断又は減速する等適切な対応を取ることで、安全性上の特段の懸念はないと考える。
- 臀部への筋肉内投与については、大腿前外側部への筋肉内投与と比較して血清中本薬濃度が低くなることが確認されている（6.2.1.2 参照）。本薬の臀部への筋肉内投与における安全性について、D7000C00001 試験・安全性コホートにおける本薬/CIL 併用投与時の投与部位別の主な有害事象発現状況は表 37 のとおりであり、臀部と大腿前外側部への本薬の筋肉内投与について安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。臀部投与時には、重篤な有害事象として本薬/CIL 群で低ナトリウム血症（1 例）が認められたものの、治験薬との因果関係は否定されている。

表 37 投与部位別のいずれかの群で 2 例以上認められた有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	大腿前外側部		臀部	
	本薬/CIL 群 (21 例)	プラセボ群 (8 例)	本薬/CIL 群 (20 例)	プラセボ群 (8 例)
全有害事象	10 (47.6)	7 (87.5)	7 (35.0)	5 (62.5)
頭痛	3 (14.3)	1 (12.5)	1 (5.0)	2 (25.0)
上気道感染	3 (14.3)	0	2 (10.0)	0
注射部位疼痛	2 (9.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)
ウイルス性上気道感染	0	3 (37.5)	1 (5.0)	0

発現例数（発現割合（%））

MedDRA/J ver.26.1

機構は、大腿前外側部への筋肉内投与と比較して、静脈内投与及び臀部への筋肉内投与のいずれについても、本薬の安全性上の懸念は低く、忍容可能と考える。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症の予防はワクチンによる予防が基本であり、本邦でも複数の SARS-CoV-2 ワクチンが承認されているが、処方成分に対する過敏症等によりワクチン接種が推奨されない者、又は免疫機能低下により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対しては、CIL/TIX 等の SARS-CoV-2 中和抗体が発症抑制を目的として臨床で使用されている。特に免疫不全者では、重症化リスク及び入院に至るリスクが免疫正常者と比較して高いとの報告（Lancet Reg Health Eur 2023;

35:100747)があり、SARS-CoV-2 中和抗体を投与する意義は大きいとされているが(新型コロナウイルス感染症(COVID-19)・診療の手引き 第10.1版, 厚生労働省, 2024、以下、「診療の手引き」)、BQ.1 系統の変異株の出現により、既存の SARS-CoV-2 中和抗体では流行株に対する中和活性の大幅な低下が認められていた(エバシェルド筋注セット 添付文書等)。

本薬は、CIL/TIX の後継品として、より広範なオミクロン株に対して高い中和活性が期待できるように設計された SARS-CoV-2 中和抗体である(2.1.1、3.1.3.1 参照)。海外第 I /III 相試験(D7000C00001 試験・メインコホート)の成績を踏まえると、CIL/TIX と同様に、ワクチン接種が推奨されない者、又は免疫機能低下により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対し、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制のための選択肢を提供するものであると考える。なお、CIL/TIX は本邦では SARS-CoV-2 による感染症の治療に係る効能・効果についても承認されているが、現在の COVID-19 に対する抗ウイルス療法は疾患の重篤性から経口薬が主流となっており、多様な経口抗ウイルス薬が治療選択肢として存在すること(診療の手引き参照)から、本薬の治療薬としての医療上の必要性は高くないと考え、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に係る開発のみを進めることとした。

2024 年 10 月現在、流行の中心となっている KP.3 系統の変異株等に対しては、本薬は中和活性を示さず(3.R.2 参照)、これらの変異株に対する本薬の有効性は期待できないことから、添付文書では各変異株に対する中和活性に関する情報を掲載した上で、最新のガイドライン等も参考に本薬投与の適切性を検討するよう注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の PK、有効性及び安全性に関する検討結果(6.2.2.2、7.R.2 及び 7.R.3 参照)から、本薬は免疫機能低下によりワクチン接種による十分な免疫応答が得られない可能性のある者等に対し、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制のための選択肢を提供するものである。本薬は、CIL/TIX と比較してより広範なオミクロン株に対する中和活性を有していること(3.1.3.1 参照)、海外第 I /III 相試験(D7000C00001 試験・メインコホート)において CIL/TIX を含む対照薬群に対する優越性が確認されていること、安全性プロファイルが CIL/TIX と大きく異なる傾向は示唆されていないことを踏まえると、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に係る用途では CIL/TIX を置き換え得るものとする。処方成分に対する過敏症等によりワクチン接種が推奨されない者については臨床試験で有効性及び安全性に関する検討が行われておらず、本薬の投与対象に含めることの適切性について 7.R.5 で引き続き議論する。

また、本薬は F456L 変異を含む変異株に対する中和活性を示さず(3.R.2 参照)、当該変異株が流行株の大半を占める時期に本薬を投与する臨床的意義は乏しいものとする。将来的に F456L 変異をもたない変異株が再度流行の中心となった場合には本薬の有効性が期待できる可能性はあり、感染拡大期に迅速な薬剤アクセスが可能となるよう、現段階で本薬を医療現場に提供することには一定の意義がある」と判断する。本薬の適正使用のため、最新の流行株に対する本薬の中和活性に関する情報を適切に医療現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

- 海外第 I /III 相試験 (D7000C00001 試験・メインコホート) において、本薬の COVID-19 発症抑制効果が確認され、忍容性についても特段の懸念は認められなかったことから、CIL/TIX の承認効能・効果も踏まえ、本薬の効能・効果を「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」と設定することは可能と考えた。
- D7000C00001 試験・メインコホートは免疫抑制状態¹⁵⁾の被験者を対象としており、具体的な対象患者については米国 NIH のガイドライン (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health, 2021) を参考に規定した (表 26)。その上で、免疫抑制状態の患者については、臨床試験の選択基準を踏まえて適切な患者に投与されるよう、＜効能又は効果に関連する注意＞として以下のとおり記載することが適切と考えた。なお、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発症抑制効果は検討していないことから、別途添付文書において情報提供する予定である。
- 処方成分に対する過敏症等によりワクチン接種が推奨されない者を対象とした臨床試験は実施していないが、免疫抑制状態であるか否かは本薬の PK に影響を及ぼさないこと (6.2.2.1 参照)、利用可能な COVID-19 の発症抑制の手段が限られることから、本薬による受動免疫は発症抑制効果を得る上で選択肢となり得ると考えた。なお、2024 年 10 月現在も、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部事務連絡 (令和 4 年 9 月 1 日付け) に基づき CIL/TIX は免疫不全状態にある者に対してのみ供給されていること、ワクチン接種が推奨されない者への CIL/TIX の投与を推奨している学会等はないことから、国内ではワクチン接種が推奨されない者への CIL/TIX の投与実績はないものと考えている。

＜効能又は効果＞

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

＜効能又は効果に関連する注意＞ (抜粋)

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以下のいずれかを満たす者に投与すること。

- ・積極的な免疫抑制療法を受けている悪性固形腫瘍の患者
- ・血液悪性腫瘍の患者
- ・固形臓器移植又は造血幹細胞移植を受けてから 2 年以内の患者、又は慢性移植片対宿主病の患者
- ・積極的に免疫抑制剤 (中用量以上のステロイド等)、アルキル化剤、代謝拮抗薬、移植関連の免疫抑制剤、重度免疫抑制剤に分類されるがん化学療法薬 (ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤等)、TNF 阻害薬、リウマチ性疾患及び類縁疾患等により他の免疫抑制生物製剤を使用している患者
- ・キメラ抗原受容体 T 細胞療法を受けた患者
- ・B 細胞枯渇療法を受けてから 1 年以内の患者
- ・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等) の患者
- ・中等度又は重度の続発性免疫不全症 (血液透析等) の患者
- ・進行した又は未治療の HIV 感染症の患者

機構は、以下のように考える。

7.R.1～4 における検討を踏まえ、本薬の効能・効果を CIL/TIX と同様に「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」と設定することは可能と判断した。本薬の投与対象患者は主に免疫抑制状態にある患者と想定され、申請者から提案のあった＜効能又は効果に関連する注意＞に記載された投与対象患者は、国内ガイドライン（診療の手引き）に記載された CIL/TIX の投与対象患者³⁰⁾を概ね包含しているものと考ええる。

また、配合成分に対する過敏症等により SARS-CoV-2 ワクチンの接種が推奨されない者について、該当者は僅かであり、臨床試験における検討が困難である点は理解できる。これらの「ワクチンの接種が推奨されない者」の多くで免疫機能は正常と考えられるものの、免疫抑制状態にある患者と PK が類似していると推定できることを踏まえると本薬による一定の発症抑制効果は期待でき、CIL/TIX と同様に、本薬でも「ワクチン接種が推奨されない者」を投与対象として含めることは受入れ可能と考える。なお、当該集団に対し製造販売後に本薬が投与される場合は、国内使用環境下における本薬の有効性及び安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量について、以下のように考える。

本薬の PK、有効性及び安全性に関する検討（6.R.2、7.R.2 及び 7.R.3 参照）の結果、海外第 I /Ⅲ 相試験（D7000C00001 試験・メインコホート）において、本薬の COVID-19 発症抑制効果が確認され、忍容性についても特段の懸念は認められなかったこと、本薬の PK、有効性及び安全性が年齢により特段の影響を受ける可能性は示唆されていないことから、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対する 1 回投与量を 300 mg とすることは適切と判断した。なお、年齢（65 歳以上）は心血管系事象及び血栓塞栓性事象のリスク因子であるとされており、当該リスクと関連して添付文書で注意喚起することが適切である。

また、投与経路及び投与部位について、D7000C00001 試験・メインコホートの規定に基づき、大腿前外側部への筋肉内投与を通常の投与経路と設定することは可能と判断した。筋肉内投与が困難な者に対しては、海外第 I 相試験（D7000C00004 試験）において本薬 1,200 mg/回までの安全性が確認されており、臨床試験で認められた infusion reaction についても管理可能と考えられること及び大腿前外側部への筋肉内投与時と同等以上の曝露量が期待できること（6.R.2 参照）から、静脈内投与を代替投与経路として規定することが適切と判断した。一方で、臀部への筋肉内投与については、曝露量低下が懸念されること（6.R.2 参照）、当該投与経路及び曝露量での有効性は確認されていないことを踏まえると、設定すべ

³⁰⁾ 以下の免疫抑制状態にある者が中和抗体薬を投与する意義が大きいとされている。

- ・抗体産生不全あるいは複合免疫不全を呈する原発性免疫不全症の患者
- ・B 細胞枯渇療法（リツキシマブなど）を受けてから 1 年以内の患者
- ・ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬を投与されている患者
- ・キメラ抗原受容体 T 細胞レシピエント
- ・慢性移植片対宿主病を患っている、または別の適応症のために免疫抑制薬を服用している造血細胞移植後のレシピエント
- ・積極的な治療を受けている血液悪性腫瘍の患者
- ・肺移植レシピエント
- ・固形臓器移植（肺移植以外）を受けてから 1 年以内の患者
- ・急性拒絶反応で T 細胞または B 細胞枯渇剤による治療を最近受けた固形臓器移植レシピエント
- ・CD4T リンパ球細胞数が 50 cells/ μ L 未満の未治療の HIV 患者

きでないと考える。

以上を踏まえ、本薬の用法・用量は以下のように整備することが適切と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終判断したい。

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、シパビバルト（遺伝子組換え）300 mgを太腿前外側部に筋肉内注射あるいは静脈内注射する。なお、筋肉内注射が困難又は適切ではない場合、静脈内注射すること。

（下線部追加、取消線部削除）

機構は、エバシエルド筋注セットでは添付文書の用法及び用量に関連する注意として繰返し投与に関する事項が記載されていることを踏まえ、本薬の繰返し投与の設定について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬を2回目以降繰返し投与する場合の用法・用量について、以下のように説明した。

D7000C00001 試験・メインコホートでは、BA.1、BQ.1等のSARS-CoV-2変異株²⁴⁾の侵入を80%阻害するために必要な本薬の血清中濃度を十分に維持できるよう、本薬の投与間隔は6カ月に1回と規定した（6.R.2 参照）。本申請はD7000C00001 試験・メインコホートの中間解析（有効性解析対象集団の観察期間の中央値が投与後181日以上となった時点で実施）に基づいており、治験薬の2回目投与以降6カ月時点までの有効性及び安全性を含む同試験の最終解析結果は20██年███に入手予定である。最終解析結果を踏まえて本薬の投与間隔の適切性を検討する予定である。

機構は、本薬の繰返し投与について、以下のように考える。

現時点では、D7000C00001 試験・メインコホートは中間解析結果が得られており、反復投与により血清中本薬濃度は維持可能と考えられる（6.2.2.2 参照）。本薬を2回以上繰返し投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限定的であるが、1回目投与と比較して2回目投与により本薬の有効性及び安全性が大きく異なる可能性は示唆されていない（7.R.2.1 及び7.R.3.1 参照）。本薬の臨床的位置付け（7.R.4 参照）を踏まえると、本薬に感受性の変異株が流行した場合には本薬を継続的に使用することが望ましく、D7000C00001 試験・メインコホートの最終解析結果が得られた段階で速やかに投与間隔の適切性について再検討する必要があるものの、6カ月の投与間隔で本薬を繰返し投与することは可能と考える。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討について、以下のように説明している。

国内の使用環境下における本薬の有効性の確認を目的とした製造販売後データベース調査を実施する。現時点では、調査期間を7年間（想定症例数：本薬投与例1,500例以上及び対照（本薬非投与例）40,000例以上）とし、COVID-19の診断を指標として投与後6カ月間の有効性を確認するコホート研究を計画している。本薬の使用はCOVID-19の流行状況、流行株に対する本薬の中和活性等に影響を受けると考えられるため、今後の流行状況等の最新情報に基づき調査計画の詳細を検討したい。

また、本薬の安全性について、本薬は抗原結合部位を除き、基本構造が CIL 及び TIX と共通であること、外来性ウイルスを標的抗原とする特異的なモノクローナル抗体であり、ヒト組織との交差反応性は認められなかったこと（5.7.1 参照）、海外第 I /III 相試験（D7000C00001 試験・メインコホート）において本薬と CIL/TIX の安全性プロファイルは類似していたこと（7.R.3 参照）を踏まえると、通常の医薬品安全性監視活動を行った上で、必要に応じて特定の副作用に注目した情報収集を行うことが適切と考える。ただし、心血管系事象及び血栓塞栓性事象については本薬のリスクとして特定されていないと考えるが、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後データベース調査において、本薬非投与症例を対照として当該リスクに関する評価を行うこととする。

機構は、以下のように考える。

日本国内では本薬の有効性及び安全性に関して評価されていないため、国内の使用環境下における本薬の有効性については製造販売後に適切に確認し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。原則として、適切な対照との比較により本薬の有効性を確認すべきであり、申請者の対応方針は理解可能であるが、本薬の使用量は今後の流行状況等の影響を受けると考えられることから、最適な評価方法について製造販売後も引き続き検討する必要がある。

関連して、SARS-CoV-2 の各株に対する本薬の中和活性データは本薬の有効性に関する重要な情報であり、製造販売後も引き続き最新情報を医療現場に提供する必要がある（3.R.2 参照）。

なお、本薬の安全性に係る製造販売後の検討について、申請者の対応方針に特段の問題はない。心血管系事象及び血栓塞栓性事象に関する製造販売後データベース調査の計画についても、本薬の有効性に関する調査計画と併せ、今後詳細を検討する必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する本薬の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、エバシエルド筋注セットの後継品として開発されており、ワクチン接種が推奨されない者又は免疫機能低下により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対し SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制のための選択肢の 1 つを提供するものである。本薬は、2024 年 10 月現在の主な流行株に対し中和活性の大幅な低下が認め

られており、現時点の主な流行株に対する有効性は期待できないが、今後、本薬に感受性の変異株が再度流行の中心となった場合には本薬の有効性が期待でき、感染拡大期に迅速な薬剤アクセスが可能となるよう、現段階で本薬を医療現場に提供することには一定の意義があると考ええる。なお、流行株に対する本薬の中和活性及び国内の使用環境下における本薬の有効性については製造販売後に適切に検討し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。

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

10. その他

10.1 D7000C00001 試験・メインコホートにおいて認められた重篤な有害事象

表 38 治験薬 1 回目又は 2 回目投与後に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）^{a)}

治験薬 1 回目投与後（治験薬 2 回目投与前日まで） ^{b)}	
本薬群 (1,671 例)	173 例（肺炎 19 例、急性心筋梗塞 9 例、急性心不全 8 例、COVID-19 例、敗血症、敗血症性ショック、心房細動、肺塞栓症 各 6 例、インフルエンザ、尿路感染、血液量増加症、失神、うっ血性心不全、急性呼吸不全 各 5 例、低血圧、急性腎障害 各 4 例、尿路性敗血症、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、高血圧緊急症、呼吸困難、肺水腫、大腸炎、急性胆嚢炎、発熱 各 3 例、COVID-19 肺炎、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、大腸菌性尿路感染、腹膜炎、腎盂腎炎、レンサ球菌性敗血症、悪性新生物進行、貧血、高カリウム血症、脳卒中、多発性硬化症再発、痙攣発作、急性冠動脈症候群、心停止、冠動脈疾患、心室性頻脈、高血圧、高血圧クリーゼ、急性肺水腫、慢性閉塞性肺疾患、嘔吐、糖尿病性足病変、ループス腎炎、動静脈瘤部位合併症、処置後出血 各 2 例、虫垂炎、穿孔性虫垂炎、細菌性腎盂腎炎、カンピロバクター胃腸炎、カンピロバクター感染、心臓弁疣贅、結腸膿瘍、医療機器関連感染、感染性下痢、播種性クリプトコッカス症、憩室炎、穿孔性腸憩室炎、脳脊髄炎、エプスタイン・バーウイルス感染、大腸菌性敗血症、胃腸炎、単径部膿瘍、限局性感染、骨髄炎、肺炎球菌性敗血症、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、細菌性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、化膿性筋炎、RS ウイルス感染、細菌性気道感染、ウイルス性気道感染、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、ステノトロフォモナス・マルトフィリア肺炎、真菌性尿路感染、シュードモナス性尿路感染、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭癌、形質細胞性骨髄腫、直腸癌第 4 期、腎細胞癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌、皮膚有棘細胞癌、子宮平滑筋腫、失血性貧血、好中球減少症、アナフィラキシー反応、輸注関連過敏反応、腎移植拒絶反応、脱水、アルコール離脱症候群、運動失調、脳幹出血、脳幹梗塞、頸動脈疾患、脳出血、脳梗塞、脳症、顔面麻痺、認知障害発作、頭蓋内出血、特発性頭蓋内圧亢進症、頭蓋内動脈瘤、多発性硬化症、緑内障、急性左室不全、心房細動、第二度房室ブロック、徐脈、心原性ショック、左室不全、上室性頻脈、大動脈炎、深部静脈血栓症、高血圧切迫症、頸静脈血栓症、起立性低血圧、末梢静脈疾患、レイノー現象、咯血、低酸素症、胸水、肺線維症、肺高血圧症、呼吸不全、腹部癒着、腹痛、上腹部痛、腹水、下痢、糞塊、大腿ヘルニア、胃炎、胃腸出血、胃排出不全、単径ヘルニア、大腸穿孔、悪心、口腔内斑、急性睪炎、後腹膜血腫、小腸捻転、胆嚢炎、胆石症、薬物性肝障害、肝硬変、胆汁うっ滞性黄疸、横紋筋融解症、全身性エリテマトーデス、出血性膀胱炎、末期腎疾患、腎梗塞、腎被膜下血腫、子宮頸部上皮異形成、卵巣嚢胞、骨盤痛、前立腺炎、無力症、胸痛、死亡、非心臓性胸痛、全身性炎症反応症候群、抗凝固薬濃度治療量以上、国際標準比増加、トロポニン増加、白血球数減少、寛骨臼骨折、足関節部骨折、動静脈瘤血栓症、動静脈グラフト血栓症、移植腎の合併症、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、股関節部骨折、骨盤骨折、処置後胆汁漏出、処置後合併症、橈骨骨折、肋骨骨折、脾臓挫傷、皮下血腫、硬膜下出血、腱損傷、胸椎骨折、胫骨骨折、血管確保部位血栓 各 1 例（重複あり））
対照薬群	CIL/TIX (1,102 例)
	122 例（肺炎 8 例、血液量増加症、高血圧緊急症 各 6 例、急性呼吸不全 5 例、COVID-19、尿路感染、高カリウム血症、急性腎障害 各 4 例、COVID-19 肺炎、蜂巣炎、憩室炎、敗血症性ショック、貧血、精神状態変化、急性心筋梗塞、心房細動、急性心不全、うっ血性心不全、肺水腫 各 3 例、好中球減少性敗血症、敗血症、尿路性敗血症、ウイルス性敗血症、低血糖、急性左室不全、狭心症、高血圧切迫症、全身性エリテマトーデス、非心臓性胸痛、発熱 各 2 例、四肢膿瘍、虫垂炎、アスペルギルス感染、菌血症、細菌性気管支炎、ヘモフィルス性気管支炎、カテーテル留置部位蜂巣炎、結腸膿瘍、結膜炎、大腸菌性膀胱炎、気腫性膀胱炎、心内膜炎、腸球菌性敗血症、丹毒、大腸菌性菌血症、大腸菌性腎盂腎炎、大腸菌性敗血症、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、帯状疱疹、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、肝膿瘍、下気道感染、ノロウイルス感染、中耳炎、腹膜炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、インフルエンザ性肺炎、ウイルス性肺炎、術後創感染、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌感染、ステノトロフォモナス感染、脳新生物、中枢神経系リンパ腫、胆管細胞癌、肝細胞癌、肺腺癌、リンパ腫、腎新生物、二血球減少症、発熱性好中球減少症、腎性貧血、好中球減少症、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、薬物過敏症、腎移植拒絶反応、食欲減退、脱水、痛風、高血糖、双極性障害、中枢神経系ループス、糖尿病性ニューロパチー、てんかん、代謝性脳症、重症筋無力症クリーゼ、神経圧迫、神経毒性、痙攣発作、失神、一過性脳虚血発作、糖尿病性網膜浮腫、網膜静脈閉塞、第二度房室ブロック、心停止、冠動脈疾患、左室機能不全、頻脈、大動脈解離、腕頭静脈血栓症、高血圧、高血圧クリーゼ、起立性低血圧、間質性肺疾患、器質性肺炎、胸水、肺高血圧症、呼吸不全、腹壁嚢胞、潰瘍性大腸炎、胃腸出血、消化器痛、胃腸ポリープ出血、胃排出不全、穿孔性大腸潰瘍、食道炎、口内炎、上部消化管出血、慢性胆嚢炎、急性肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、結節性紅斑、そう痒症、関節痛、関節炎、筋力低下、変形性関節症、骨壊死、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、高室素血症、膀胱穿孔、ループス腎炎、腎動脈狭窄症、腎不全、尿管結石症、尿閉、癒着、国際標準比増加、トロポニン増加、術後貧血、動静脈瘤閉塞、動静脈瘤部位合併症、放射線性膀胱炎、転倒、腓骨骨折、足骨折、消化管ストーマ合併症、移植部位出血、上腕骨骨折、前房出血、下肢骨折、術後呼吸不全、腎移植不全、医療機器機能不良 各 1 例（重複あり））
	プラセボ (561 例)
	55 例（肺炎 3 例、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、急性心筋梗塞、心房細動、うっ血性心不全、左室不全、深部静脈血栓症、高血圧切迫症 各 2 例、感染性関節炎、気管支炎、COVID-19、膀胱炎、憩室炎、真菌感染、E 型肝炎、腎感染、壊死性軟部組織感染、腹膜炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、術後創感染、進行性多巣性白質脳症、RS ウイルス気管支炎、RS ウイルス感染、敗血症、ブドウ球菌感染、細菌重複感染、尿路感染、細菌性尿路感染、胃腺癌、リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、前立腺癌、腫瘍の潰瘍形成、貧血、免疫性汎血球減少症、腎性貧血、過敏症、甲状腺障害、糖尿病性ケトアシドーシス、高カリウム血症、意識変容状態、頭痛、重症筋無力症、不安定狭心症、冠動脈硬化症、心不全、急性心不全、上室性頻脈、透析低血圧、低血圧、急性呼吸不全、喘息、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、器質性肺炎、腹痛、憩室、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃炎、浮腫性睪炎、食道炎、自己免疫性肝炎、急性胆嚢炎、中毒性肝炎、変形性脊椎症、急性腎障害、慢性腎臓病、死亡、注射部位壊死、動静脈瘤血栓症、第 2 度熱傷、上肢骨折、足指切断 各 1 例（重複あり））

表 38 治験薬 1 回目又は 2 回目投与後に認められた重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (続き)

治験薬 2 回目投与後 ^{a)}	
本薬群 (886 例)	45 例 (血液量増加症 5 例、COVID-19、肺炎、敗血症性ショック、うっ血性心不全、肺水腫 各 3 例、敗血症、ブドウ球菌性菌血症、貧血、高カリウム血症、脳卒中、急性心筋梗塞、心房細動、慢性閉塞性肺疾患、急性腎障害 各 2 例、異型肺炎、細菌性腎盂腎炎、骨髄炎、毛巣病、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、急性腎盂腎炎、敗血症性肺塞栓症、尿路感染、B 細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、前立腺癌、遠隔転移を伴う前立腺癌、電解質失調、低血糖、精神状態変化、微小脳梗塞、痙攣発作、三叉神経痛、急性右室不全、心停止、心肺停止、左室不全、高血圧クリーゼ、高血圧緊急症、高血圧切迫症、急性呼吸不全、気管支拡張症、呼吸困難、腹水、単径ヘルニア、上部消化管出血、背部痛、椎間板突出、変形性関節症、乾癬性関節症、横紋筋融解症、体重減少、四肢損傷、不明 各 1 例 (重複あり))
対 照 薬 群	CIL/TIX プラセボ (785 例)
	38 例 (高カリウム血症、うっ血性心不全 各 5 例、敗血症、急性心筋梗塞 各 4 例、呼吸困難 3 例、肺炎、血液量増加症、急性呼吸不全、小腸閉塞 各 2 例、虫垂炎、動静脈瘻部位感染、COVID-19、気腫性腎盂腎炎、胃腸炎、インフルエンザ、肺敗血症、ライノウイルス感染、尿路感染、肺腺癌、扁桃癌。高血糖、低血糖、心房細動、心房粗動、完全房室ブロック、徐脈、左室不全、心筋梗塞、心筋虚血、心膜炎、上室性頻脈、高血圧緊急症、高血圧切迫症、末梢性虚血、急性肺水腫、ループス胸膜炎、胸水、肺高血圧症、肺水腫、吐血、腸閉塞、下部消化管出血、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、急性腎障害、末期腎疾患、ネフローゼ症候群、胸痛、浮腫、発熱、過量投与、脊椎圧迫骨折、移植血管閉塞 各 1 例 (重複あり))
	プラセボ - プラセボ (94 例)
	0 例

- a) 安全性評価に係る観察期間 (中央値 (範囲)) : 本薬群 183.0 (1~335) 日、CIL/TIX 190.0 (1~359) 日、プラセボ 58.0 (1~207) 日
b) 治験薬 2 回目投与が行われなかった被験者については Day 188 までに認められた有害事象を示す。
c) 治験薬 2 回目投与後の観察期間 (中央値 (範囲)) : 本薬群 65.0 (1~180) 日、CIL/TIX-プラセボ 68.0 (2~180) 日、プラセボ-プラセボ 5.0 (1~24) 日

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 22 日

申請品目

[販 売 名] カビゲイル注射液 300 mg
[一 般 名] シパビバルト（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 7 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 開発戦略及び臨床データパッケージについて」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は、専門委員から支持された。また、国内第 I 相試験（D7000C00007 試験）等から薬物動態に民族差がないことが確認されたこと、本薬は外来性のウイルス抗原に対する特異的な中和抗体であり、ヒト組織との交差反応性がないこと、本薬は抗原結合部位を除き、先行品である CIL/TIX と同様の構造を有するヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、CIL/TIX の有効性及び安全性に民族差を示唆する報告がないことを踏まえ、海外臨床試験成績に基づき日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能とされたが、日本国内での本薬の有効性及び安全性については、製造販売後に適切に確認される必要があるとされた。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 海外第 I /Ⅲ相試験の試験計画変更について

海外第 I /Ⅲ相試験（D7000C00001 試験・メインコホート）における試験計画の変更はいずれも盲検下で行われており、試験結果への影響は限定的であるとの機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門協議では、計画変更に係る検討として対照薬（CIL/TIX 又はプラセボ）の変更前後の有効性に関する情報も確認する必要がある旨の意見があり、機構は、当該情報を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、D7000C00001 試験・メインコホートの有効性の主要評価項目である、有効性解析対象集団における①全ての SARS-CoV-2 変異株及び②対象変異株（F456L 変異を含まない SARS-CoV-2）に起因する COVID-19 の発現²⁸⁾に基づく相対リスク減少率²⁹⁾について対照薬の変更前後の解析結果（表 39）を提示し、いずれも本薬群で対照薬群に比べてイベント発現率が低い傾向であったことを説明した。

表 39 対照薬の変更前後の COVID-19 相対リスク減少率 (有効性解析対象集団)

起因ウイルス	投与期間 ^{a)}	イベント発現割合 (%)			相対リスク減少率 ^{d)} [95%信頼区間] (%)
		本薬群 ^{b,c)}	対照薬群		
			CIL/TIX	プラセボ	
全ての SARS-CoV-2 変異株	CIL/TIX 投与期間	7.5 (91/1,218)	10.8 (117/1,082)		32.3 [10.8, 48.6]
	プラセボ投与期間	7.2 (31/431)		11.1 (61/549)	35.2 [-0.4, 58.2]
	全期間	7.4 (122/1,649)	10.9 (178/1,631)		34.9 [17.8, 48.4]
対象変異株 (F456L 変異を 含まない SARS-CoV-2)	CIL/TIX 投与期間	3.2 (39/1,218)	5.1 (55/1,082)		38.1 [6.6, 59.0]
	プラセボ投与期間	3.5 (54/431)		6.4 (35/549)	45.6 [0.0, 70.4]
	全期間	3.3 (54/1,649)	5.5 (90/1,631)		42.9 [19.9, 59.3]

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 治験薬の 1 回目投与日の範囲 (CIL/TIX 投与期間: 20██/██/██~20██/██/██、プラセボ投与期間: 20██/██/██~20██/██/██)

b) 各投与期間に 1 回目の投与として本薬を投与された被験者

c) CIL/TIX 投与期間の解析には、本薬群と対照薬群 (プラセボ) のランダム化が開始されるまでに本薬群に割り付けられた被験者集団のデータ、プラセボ投与期間の解析には、本薬群と対照薬群 (プラセボ) とのランダム化の開始以降に本薬群に割り付けられた被験者集団のデータを用いた。

d) 投与群 (本薬群/対照薬群)、6 カ月以内の SARS-CoV-2 ワクチンの投与有無及び SARS-CoV-2 の感染有無、12 カ月以内の CIL/TIX の投与有無を共変量、各症例の観察期間の対数値をオフセット項としたロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデル

機構は、以上について了承し、D7000C00001 試験・メインコホートの成績を中心に有効性を評価可能であることを確認した。

1.2 効能・効果及び投与対象者について

専門協議では、審査報告 (1) 「7.R.5 効能・効果について」に記載の機構の判断について、専門委員から支持されるとともに、本薬の投与対象患者に関連して以下の意見が出された。

- D7000C00001 試験・メインコホートでは、「積極的な免疫抑制療法を受けている悪性固形腫瘍」の患者において本薬群でイベント発生が多い傾向が認められたこと (審査報告 (1) 「7.R.2.3 背景疾患別の有効性について」参照) について、他の背景疾患の患者では本薬群で一貫してイベント発現割合が低い傾向であったことを踏まえると、偶発的な影響と判断してよい。医学的観点からも、D7000C00001 試験・メインコホートの投与対象患者について、特定の患者集団を本薬の投与対象から除外する必要はない。
- 本薬では投与対象者が 12 歳以上とされているが、小児科領域ではより低年齢の原発性免疫不全症患者に対する COVID-19 発症抑制薬がなく、発症後に治療に難渋した経験があるため、投与対象の拡充が期待される。
- 処方成分に対する過敏症等により SARS-CoV-2 ワクチン接種が推奨されない者について、CIL/TIX と同様に、薬事上、本薬の投与対象とすることは受入れ可能である。

機構は、専門協議を踏まえ、本薬においても CIL/TIX の投与対象とされた者への投与が可能となり、投与対象を医療現場において適切に選択できるよう、臨床試験の投与対象者に関する情報を添付文書の臨床成績項に記載した上で、本薬の＜効能又は効果に関連する注意＞を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

＜効能又は効果＞

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

＜効能又は効果に関連する注意＞

5.1 本剤の投与対象については臨床試験の投与対象者等を参考に、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。

5.2 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。

5.3 本剤は、SARS-CoV-2 S タンパク質の F456L 変異を含む SARS-CoV-2 に対しては中和活性の著しい低下が認められるため、有効性が期待できない。また、F456L 以外の変異でも、中和活性の低下が認められた場合は、本剤の有効性が期待できない可能性がある。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。

5.4 既に発症した SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。

なお、申請者は、12 歳未満の小児を対象とした本薬の開発について、以下のように説明している。

欧州では出生直後の児から 18 歳未満の免疫抑制状態にある小児を対象とした臨床開発を検討している。一方、本邦については、原発性免疫不全症を含む免疫抑制状態にある 12 歳未満の小児は 2,000 例／年に満たないと予想されること、実際に本薬が投与される者は限定的と考えられることから、現時点では 12 歳未満の小児に関する適応追加の予定はない。

機構は、以下のように考える。

12 歳未満の小児について、12 歳未満の小児に対する本薬の投与経験は得られていないこと、先行品である CIL/TIX の投与対象は国内外で 12 歳以上かつ 40 kg 以上の者とされていることを踏まえると、現時点で添付文書における本薬の投与対象に 12 歳未満の小児を含めることはできない。12 歳未満の小児における本薬の海外開発状況及び国内の医療環境下での本薬の必要性を踏まえ、本邦でも 12 歳未満の小児を本薬の投与対象に含めることが適切と考えられた場合は、遅滞なく国内開発を進めることが適切と考える。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）での検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）を整備し、表 40 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表 41 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ アナフィラキシーを含む重篤な過敏症 ・ Infusion reaction	・ 心血管系事象及び血栓塞栓性事象	・ 反復投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 本邦における使用実態下の有効性 ・ 反復投与時の有効性		

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 製造販売後データベース調査（心血管系事象及び血栓塞栓性事象） ・ 海外第Ⅰ/Ⅲ相試験（D7000C00001 試験・メインコホート）	・ 製造販売後データベース調査 ・ 海外第Ⅰ/Ⅲ相試験（D7000C00001 試験・メインコホート）	・ 市販直後調査による情報提供

申請者は、表 42 に示す製造販売後データベース調査を目的に応じてそれぞれ実施し、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を確認すると説明した。

表 42 製造販売後データベース調査計画の骨子（案）^{a)}

目 的	データベース調査 1：日本の医療環境下における COVID-19 に対する本薬の有効性の確認 データベース調査 2：本薬の心血管系事象及び血栓塞栓性事象の発現状況の確認
調査方法	コホート研究（後ろ向き観察研究）
対象患者	免疫機能抑制等により SARS-CoV-2 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症例又 SARS-CoV-2 ワクチンの接種が推奨されない症例 〔曝露群〕本薬投与症例 〔対照群〕本薬非投与症例（本薬投与症例との患者背景の違いを調整するために傾向スコアを用いてマッチングを行う。）
調査期間	本薬承認から 7 年間
予定症例数	曝露群：1,500 症例以上、対照群：40,000 症例以上
アウトカム定義	データベース調査 1：本薬投与 6 カ月間の COVID-19 診断 データベース調査 2：ICD-10 コード、診療行為及び医薬品の組合せで定義予定。

a) 目的に応じた 2 つの調査をそれぞれ計画予定（計画の詳細は引き続き検討する。）

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
15	表 13	筋肉内投与 血中グロブリン高値、投与部位筋肉内の混合細胞性炎症・好酸球浸潤、投与部位皮下の好酸球浸潤、投与部位筋細胞の変性／壊死（雌雄）、血中総タンパク質高値、 <u>血中 A/G 比低値（雌）</u> 、脳髄膜血管周囲単核細胞浸潤、投与部位皮下の混合細胞性炎症（雌） （以下、略）	筋肉内投与 血中グロブリン高値、投与部位筋肉内の混合細胞性炎症・好酸球浸潤、投与部位皮下の好酸球浸潤、投与部位筋細胞の変性／壊死（雌雄）、血中総タンパク質高値、 <u>血中 A/G 比低値（雄）</u> 、 <u>血中 A/G 比低値</u> 、脳髄膜血管周囲単核細胞浸潤、投与部位皮下の混合細胞性炎症（雌） （以下、略）

波線部：追記又は修正

3. 総合評価

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

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

(申請時より変更なし)

[用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、シパビバルト（遺伝子組換え）300 mg を太腿前外側部に筋肉内注射あるいは静脈内注射する。なお、筋肉内注射が困難又は適切ではない場合、静脈内注射すること。

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討するとともに、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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
AUC	Area under serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under serum concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under serum concentration-time curve up to last observed concentration	投与開始時点から最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-X}	Area under serum concentration-time curve up to X	投与開始時から X までの血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CE-SDS	Capillary electrophoresis - sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリーゲル電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CIL	Cilgavimab	シルガビマブ（遺伝子組換え）
CIL/TIX	Cilgavimab/ Tixagevimab	エバシエルド筋注セット
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Extravascular clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C1q	Complement component 1q	補体成分 1q
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
eGFP	Enhanced green fluorescent protein	高感度緑色蛍光タンパク質
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EOPCB	End-of-production cell bank	生産終了時のセルバンク
ETFE	Ethylene tetra fluoro ethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
Fab	Antigen binding fragment	抗原結合性フラグメント
Fc	Fragment crystallisable	結晶形成フラグメント
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
GISAID	Global initiative on sharing avian influenza data	－（該当なし）
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1)	－	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）

略語	英語	日本語
ICH Q5B	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について(平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D	—	「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について(平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
IFN γ	Interferon gamma	インターフェロンガンマ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LIVCA	Limit-of-in-vitro-cell-age	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIP-1 β	Macrophage Inflammatory Protein-1 β	マクロファージ炎症性タンパク質
NIH	National Institutes of Health	国立衛生研究所
PFU	Plaque-forming unit	プラーク形成単位
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RH	Relative humidity	相対湿度
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SEC	Size Exclusion Chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface Plasmon Resonance e	表面プラズモン共鳴
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
TIX	Tixagevimab	チキサゲビマブ(遺伝子組換え)
TMPRSS2	Transmembrane protease serine 2	II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution at the elimination phase	終末相における見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
本薬	—	シバビバルト(遺伝子組換え)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
エバシエルド	—	エバシエルド筋注セット
本剤	—	カビゲイル注射液 300 mg