カビゲイル注射液 300 mg
に関する資料

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

アストラゼネカ株式会社

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD3152

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
AZD3152

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

目次

標題ページ 1
目次 2
1.5.1　開発に至った背景 3
1.5.2　申請効能について 3
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.4　本剤の開発に際し行われた試験の概略 3
1.5.4.1　品質 3
1.5.4.2　非臨床 3
1.5.4.3　臨床 3
1.5.5　臨床的有用性 3
1.5.6　申請効能以外の開発状況 3

図目次

図 1　本剤の開発経緯図 4

1.5.1　開発に至った背景

AZD3152（以下「本剤」）本剤の開発に至った背景については、臨床に関する概括評価2.5.1項に示した。

1.5.2　申請効能について

今回の本剤の製造販売承認申請では、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制（曝露前予防）を予定する効能又は効果としている。効能又は効果（案）については、1.8.2 項 添付文書（案）を参照されたい。また今回の申請を行う科学的背景については、臨床に関する概括評価 2.5.1.3 項及びその補遺 2.5.1.2 項を参照されたい。

1.5.3　開発の経緯

本剤の開発経緯図は本文書の末尾に示した（図 1）。

1.5.4　本剤の開発に際し行われた試験の概略

1.5.4.1　品質

本剤に関する原薬の安定性試験については品質に関する概括評価の 2.3.S.7 項に示した。また製剤の安定性試験については品質に関する概括評価 2.3.P.8 項に示した。

1.5.4.2　非臨床

本剤に関する非臨床試験の概略は非臨床試験の概括評価の「非臨床試験計画概略」に示した。

1.5.4.3　臨床

本剤に関する臨床開発の概略は臨床に関する概括評価 2.5.1.4 項及びその補遺 2.5.1.3 項に示した。

1.5.5　臨床的有用性

本剤の臨床試験で確認された、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制における本剤の臨床的有用性については、臨床に関する概括評価 2.5.6 項及びその補遺 2.5.6 項に示した。

1.5.6　申請効能以外の開発状況

本剤について申請効能以外の臨床開発は現時点で実施されていない。

図 1　　本剤の開発経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2022	2023	2024
原薬	3.2.S.7	安定性	[redacted]	[redacted]	---------- 継続中
製剤	3.2.P.8	安定性	[redacted]	[redacted]	---------- 継続中
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]
薬理	4.2.1.2	副次的薬理試験	該当なし	該当なし	該当なし
薬理	4.2.1.3	安全性薬理試験	該当なし	該当なし	該当なし
薬理	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当なし	該当なし	該当なし
薬物動態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	該当なし	該当なし	該当なし
薬物動態	4.2.2.2	吸収	該当なし	該当なし	該当なし
薬物動態	4.2.2.3	分布	該当なし	該当なし	該当なし
薬物動態	4.2.2.4	代謝	該当なし	該当なし	該当なし
薬物動態	4.2.2.5	排泄	該当なし	該当なし	該当なし
薬物動態	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	該当なし	該当なし	該当なし
薬物動態	4.2.2.7	その他の薬物動態試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]
毒性	4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当なし	該当なし	該当なし
毒性	4.2.3.2	反復投与毒性試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]
毒性	4.2.3.3	遺伝毒性試験	該当なし	該当なし	該当なし
毒性	4.2.3.4	がん原性試験	該当なし	該当なし	該当なし
毒性	4.2.3.5	生殖発生毒性試験	該当なし	該当なし	該当なし
毒性	4.2.3.6	局所刺激性試験	該当なし	該当なし	該当なし
毒性	4.2.3.7	その他の試験	[redacted]	[redacted]	[redacted]

図 1　　本剤の開発経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2022	2023	2024
臨床	5.3.3.1.1	第 I 相試験 D7000C00007		◆ 7	継続中
	5.3.3.1.2	第 I 相試験 D7000C00004		◆ 5	継続中
	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D7000C00001（メインコホート）	[redacted]		継続中
	5.3.5.1.2	第 I 相試験 D7000C00001（安全性コホート）	◆ 12		継続中
	5.3.5.1.3	第 II 相試験 D7000C00001（サブスタディ）	[redacted]		継続中

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD3152

版番号：[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料
AZD3152

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

目次

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

1.6.1　外国における使用状況

2024 年 10 月末現在、AZD3152 は、すべての国及び地域において、いかなる効能又は効果においても承認されていない。なお 2024 年 10 月末現在、AZD3152 は、米国において緊急使用許可の審査中であり、EU 全域、英国及びカナダにおいては承認審査中である。

1.6.2　主要国の添付文書の概要

企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文を添付資料として示す。

CDS	
Drug Substance	sipavibart
Document Number	[redacted]
Version	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	[redacted]

Core Data Sheet
KAVIGALE (sipavibart)
Solution for Injection/Infusion, 150 mg/mL

[redacted]

[redacted]

P2～P22は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD3152

版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
AZD3152

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

目次

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

表目次

表 1　同種同効品一覧..... 4

1.7.1　同種同効品一覧表

現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表 1 に示した。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	カビゲイル注射液 300 mg	エバシェルド筋注セット	ロナプリーブ注射液セット 300 ロナプリーブ注射液セット 1332
一般名	シパビバルト（遺伝子組換え）（予定）	チキサゲビマブ（遺伝子組換え）、 シルガビマブ（遺伝子組換え）	カシリビマブ（遺伝子組換え）、 イムデビマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	アストラゼネカ株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制	SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制	SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制
添付文書改訂日	2024 年 7 月（承認申請時）	2023 年 5 月改訂（第 4 版）	2023 年 3 月改訂（第 6 版）

EVU 4.0

注意　特例承認医薬品

**2023年5月改訂（第4版）
*2023年2月改訂

日本標準商品分類番号
87625

抗SARS CoV 2モノクローナル抗体
チキサゲビマブ（遺伝子組換え）製剤／シルガビマブ（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：2～8℃で保存
**有効期間：30カ月

エバシェルド®筋注セット
EVUSHELD® Intramuscular Injection Set

生物由来製品、処方箋医薬品注）

注）注意　医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30400AMX00225
販売開始	2022年9月

1. 警告

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エバシェルド筋注セット	
有効成分	1バイアル（1.5mL）中 チキサゲビマブ （遺伝子組換え）注1) 150mg注2)	1バイアル（1.5mL）中 シルガビマブ （遺伝子組換え）注1) 150mg注2)
添加剤	1バイアル（1.5mL）中 L ヒスチジン 2.4mg、L ヒスチジン塩酸塩水和物 3mg、精製白糖 123.2mg、ポリソルベート80 0.6mg	1バイアル（1.5mL）中 L ヒスチジン 2.4mg、L ヒスチジン塩酸塩水和物 3mg、精製白糖 123.2mg、ポリソルベート80 0.6mg

注1）遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充塡されている。

3.2 製剤の性状

販売名	エバシェルド筋注セット	
有効成分	チキサゲビマブ	シルガビマブ
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.5～6.5	5.5～6.5
浸透圧比	1.0～1.5 （生理食塩液に対する比）	1.0～1.5 （生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS CoV 2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者に投与すること。[17.1.1参照]

5.2 他の抗SARS CoV 2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1.1参照]

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

5.3 SARS CoV 2による感染症に対するワクチン接種が推奨されない者又は免疫機能低下等により SARS CoV 2による感染症に対するワクチン接種で十分な免疫応答が得られない可能性がある者に投与すること。

5.4 SARS CoV 2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者ではない者に投与すること。SARS CoV 2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者における有効性は示されていない。[17.1.2、17.1.4参照]

5.5 本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。

〈効能共通〉

*5.6 本剤の中和活性が低いSARS CoV 2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS CoV 2の最新の流行株の情報を踏まえ、最新のガイドライン等も参考に、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2参照]

6. 用法及び用量

〈SARS-CoV-2による感染症〉

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

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

7.1 SARS CoV 2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

7.2 本剤の用法及び用量は、17.「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、SARS CoV 2変異株の流行状況等を踏まえて選択すること。[17.1.2参照]

7.3 本剤を2回目以降繰り返し投与する場合は、前回の投与から6カ月は間隔をあけること。なお、得られている臨床成績は10～14カ月後に再投与された成績である。[17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与後に心血管疾患に関連する徴候又は症状が認められた場合は、速やかに受診するよう患者を指導すること。海外第III相試験（PROVENT試験）において心筋梗塞、心不全等の重篤な心血管系事象の発現割合がプラセボ投与例（0.3%）に比べ、本剤投与例（0.7%）で高い傾向が報告されており、本剤投与例で発現が報告された患者はいずれも心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者であった。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
局所症状(注射部位)	注射部位反応	
過敏症		発疹・蕁麻疹
その他		注射に伴う反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルは振盪しないこと。

14.1.4 それぞれ別の滅菌シリンジで、チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤のバイアルから抜き取ること。

14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、シリンジに抜き取り後は速やかに投与すること。シリンジに抜き取り後すぐに使用せず保存する場合、2～8℃又は室温(25℃まで)で保存し、4時間以内に使用すること。

14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 別々のシリンジに抜き取った各製剤を別々の部位に逐次筋肉内注射すること。投与部位は左右の臀部とすること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈SARS-CoV-2による感染症〉

15.1.1 他の抗SARS CoV 2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、SARS CoV 2による感染症の徴候や症状の悪化(発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等)が報告されている。[5.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に本剤300mg(チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mg)を単回筋肉内投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[1]。

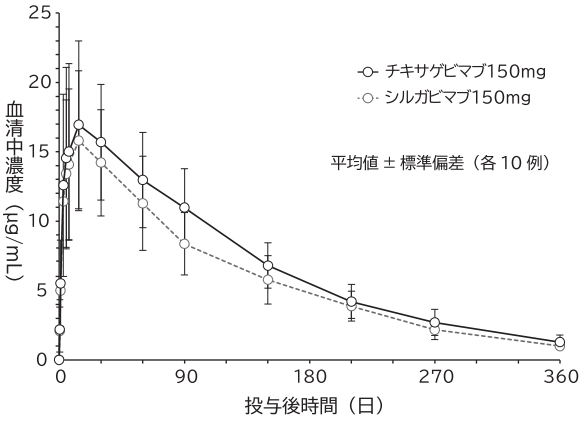


図16 1 健康成人における単回筋肉内投与時の血清中濃度推移(外国人データ)

表16 1 健康成人における単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ(外国人データ)

	用量 (mg)	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\infty}$ (μg·day/mL)	$T_{1/2}$ (day)
チキサゲビマブ	150	13.96 [3.05 29.99]	16.52 (35.56)	2526 (29.75)	87.76 (14.56)
シルガビマブ	150	13.98 [3.05 60.23]	15.27 (38.53)	2130 (31.25)	79.78 (9.649)

各10例、幾何平均値(変動係数%)、T_{max}：中央値[範囲]、$T_{1/2}$：算術平均値(標準偏差)

日本人健康成人に本剤600mg(チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg)を単回筋肉内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

表16 2 日本人健康成人における単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\ 30d}$ (μg·day/mL)
チキサゲビマブ	300	10.54 [5.04 14.03]	39.29 (36.37)	1021 (34.70)
シルガビマブ	300	14.03 [3.09 30.05]	37.90 (42.84)	963.7 (43.04)

各6例、幾何平均値(変動係数%)、T_{max}：中央値[範囲]

16.2 吸収

日本人健康成人に本剤600mg(チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg)を単回筋肉内投与した際の絶対バイオアベイラビリティは、チキサゲビマブ及びシルガビマブについてそれぞれ57.84%及び54.04%であった[2]。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析で推定したチキサゲビマブ及びシルガビマブの消失半減期(中央値)はそれぞれ89日及び84日であり、静脈内投与時のクリアランスはいずれも0.041L/dayであった(外国人データ)[3]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈SARS-CoV-2による感染症〉

17.1.1 国際共同第III相試験(TACKLE試験)

18歳以上のSARS CoV 2による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験[4]であり、本剤600mg(チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mgを逐次投与)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、ベースライン時に入院しておらず、症状発現から7日以内に治験薬を投与した被験者(mFAS)における治験薬投与後29日目までのSARS CoV 2による感染症の重症化又は理由を問わない死亡の発現(イベント)に基づく相対リスク減少率[(1　本剤群のイベント発現割合/プラ

セボ群のイベント発現割合）×100]であった。

主要解析（投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに84日）では、イベント発現割合は本剤群4.4%（18/407例）、プラセボ群8.9%（37/415例）であり、相対リスク減少率は50%（95%信頼区間：15%, 71%）であった（p　0.010）。mFASにおける日本人は9例（本剤600mg群6例、プラセボ群3例）であり、いずれの被験者でもイベントは認められなかった。

表17 1　主要評価項目に対する有効性（主要解析）

	本剤600mg群	プラセボ群
イベント発現割合	4.4%（18/407例）	8.9%（37/415例）
相対リスク減少率[注1)]	50%（95%信頼区間：15%, 71%）	
p値[注2)]	0.010	

注1）症状発現からの日数（5日以下、5日超）及びSARS CoV 2による感染症の重症化リスク（高、低）を層別因子としたMantel Haenszel法により推定

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

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17 2のとおりであった。

表17 2　主な選択・除外基準

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

a）スコアが＞1かつ＜4は、非入院かつ症候性の患者が該当[5)]

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

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

d）肺の基礎疾患を有し、長期的に酸素補給を受けている患者を除く

本剤群の主要解析時点（投与後追跡期間の中央値は84日）の副作用の発現割合は5.1%（23/452例）であり、発現割合が1%以上の副作用は注射部位疼痛1.8%（8/452例）であった。[5.1参照]

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

17.1.2 海外第III相試験（PROVENT試験）

SARS CoV 2による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又はSARS CoV 2の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる18歳以上の被験者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験[6)]であり、本剤300mg（チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与）又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後183日目までのSARS CoV 2による感染症の症状の発現、かつRT PCR陽性の確認（イベント）に基づく相対リスク減少率[（1　本剤群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合）×100]であった。

主要解析（投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに83日）では、ベースライン時のSARS CoV 2のRT PCR検査が陰性又は欠測の被験者（FPAS）において、イベント発現割合は本剤群0.2%（8/3441例）、プラセボ群1.0%（17/1731例）であり、相対リスク減少率は77%（95%信頼区間：46%, 90%）であった（p <0.001）。

表17 3　主要評価項目に対する有効性

	本剤300mg群	プラセボ群
ベースライン時のSARS CoV 2のRT PCR検査が陰性又は欠測（FPAS、主要解析）		
イベント発現割合	0.2%（8/3441例）	1.0%（17/1731例）
相対リスク減少率[注1)]	77%（95%信頼区間：46%, 90%）	
p値[注2)]	<0.001	
ベースライン時のSARS CoV 2のRT PCR検査が陽性		
イベント発現割合	15.8%（3/19例）	0%（0/6例）
相対リスク減少率[注1)]	算出できず	
全体		
イベント発現割合	0.3%（11/3460例）	1.0%（17/1737例）
相対リスク減少率[注1)]	68%（95%信頼区間：32%, 85%）	

注1）投与群及び同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定

注2）有意水準両側5%

より長期間の有効性を検討するために行った追加解析（投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに196日）では、FPASにおいて、イベント発現割合は本剤群0.3%（11/3441例）、プラセボ群1.8%（31/1731例）であり、相対リスク減少率は83%（95%信頼区間：66%, 91%）であった（p <0.001）。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17 4のとおりであった。

表17 4　主な選択・除外基準

選択基準	1.以下のいずれかに該当する (a)以下の要因を有するワクチンの効果が不十分と考えられる又は接種が推奨されない者 ・60歳以上 ・肥満（BMI30kg/m^{2}以上） ・うっ血性心不全 ・慢性閉塞性肺疾患 ・慢性腎臓病（GFR30mL/分/1.73m^{2}未満） ・慢性肝疾患 ・免疫抑制状態（固形臓器移植、血液又は骨髄移植、免疫不全症、HIV、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤の使用） ・既承認のワクチンに対して重度の有害事象又は重篤な有害事象の既往歴がある (b)以下に該当するSARS CoV 2感染リスクが高い場所又は状況に置かれる者 ・長期療養施設（高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等）の職員を含む医療従事者 ・SARS CoV 2感染リスクの高い業種に従事する者（食肉加工工場等） ・混雑した環境（兵舎、軍用艦、狭い職場環境等）で居住又は労働を行う軍人 ・寄宿生活を行う学生 ・その他、同様に接近した又は混雑した環境で生活する者 2.スクリーニング時にSARS CoV 2血清学的検査が陰性である 3.組入れ前1カ月以内に基礎疾患の悪化による治療法の重大な変更又は入院がなく、組入れ時に状態の急激な変化がないと治験責任（分担）医師により判断される
除外基準	1.無作為化の前日又は当日に、発熱（37.8℃超）を含む重大な感染症又はその他の急性疾患がある 2.スクリーニング時に、SARS CoV 2感染又はSARS CoV 2抗体陽性の既往がある 3.SARS CoV 2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤（承認の有無を問わない）の接種歴若しくは投与歴がある、又は追跡期間中に接種若しくは投与する予定がある

本剤群の追加解析時点(投与後追跡期間の中央値は137日)の副作用の発現割合は8.5%(293/3461例)であり、発現割合が1%以上の副作用は頭痛1.7%(59/3461例)及び疲労1.2%(43/3461例)であった。[5.4、7.2参照]

17.1.3 海外第III相試験(PROVENT試験sub-study)

海外第III相試験(PROVENT試験)において本剤300mg(チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与)を単回筋肉内投与した被験者を対象に、初回投与の10～14カ月後に本剤300mg(チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与)を再度単回筋肉内投与した[7]。データカットオフ時点(2回目投与後追跡期間の中央値は17日)の本剤の副作用の発現割合は2.3%(7/305例)であり、発現割合が1%以上の副作用は疲労1.0%(3/305例)であった。[7.3参照]

17.1.4 海外第III相試験(STORM CHASER試験)

SARS CoV 2感染者と接触した可能性があり、SARS CoV 2による感染症を発症するリスクがある18歳以上の被験者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験[8]であり、本剤300mg(チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後183日目までのSARS CoV 2による感染症の症状の発現、かつRT PCR陽性の確認(イベント)に基づく相対リスク減少率[(1　本剤群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合)×100]であった。

主要解析(投与後追跡期間の中央値は本剤群49日、プラセボ群48日)では、全体集団(FAS)において、イベント発現割合は本剤群3.1%(23/749例)、プラセボ群4.6%(17/372例)であり、相対リスク減少率は33%(95%信頼区間： 26%, 65%)であった(p 0.212)。

表17 5　主要評価項目に対する有効性(主要解析)

	本剤300mg群	プラセボ群
イベント発現割合	3.1%(23/749例)	4.6%(17/372例)
相対リスク減少率[注1)]	33%(95%信頼区間： 26%, 65%)	
p値[注2)]	0.212	

注1)投与群を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定
注2)有意水準両側5%

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17 6のとおりであった。

表17 6　主な選択・除外基準

選択基準	1.登録時点で、検査でSARS CoV 2感染が確認された者(症状の有無は問わない)に8日以内に接触した可能性があり、SARS CoV 2による感染症を発症する差し迫ったリスクを有する(以下に該当する者と定義) ・長期療養施設(高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等)の入居者、医療従事者及びその他の職員 ・SARS CoV 2感染リスクの高い業種に従事する者(食肉加工工場等) ・軍関係の施設(兵舎、軍用艦、狭い職場環境等)にいる軍人及び　般市民 ・医療施設の医療従事者及びその他の職員 ・寄宿生活を行う学生 ・初発患者と同居している者を含む家庭内接触者 ・その他、同様に接近した又は混雑した環境にいる者 2.治験薬投与前10日以内にSARS CoV 2による感染症の症状がない 3.スクリーニング時にSARS CoV 2血清学的検査が陰性である
除外基準	1.スクリーニング時に、SARS CoV 2感染又はSARS CoV 2抗体陽性の既往がある 2.SARS CoV 2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤(承認の有無を問わない)の接種歴若しくは投与歴がある、又は追跡期間中に接種若しくは投与する予定がある

本剤群の追加解析時点(投与後追跡期間の中央値は121日)の副作用の発現割合は4.5%(34/749例)であり、発現割合が1%以上の副作用は頭痛1.2%(9/749例)であった。[5.4参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チキサゲビマブ及びシルガビマブは、SARS CoV 2ウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)上の各抗体が互いに重複しない部位に同時に結合し、SARS CoV 2に対する中和作用を示す[9),10),11)]。なお、*in vitro* において、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞貪食(ADCP)、抗体依存性補体沈着(ADCD)及び抗体依存性ナチュラルキラー細胞活性(ADNKA)はほぼ認められなかった[9),12)]。

*18.2 *In vitro* におけるウイルス中和活性

野生型のSARS CoV 2の臨床分離株(USA WA1/2020株)に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用は濃度依存的な中和作用を示し、50%有効濃度(EC_{50})は10ng/mLであった(Vero E6細胞)[9),13)]。

alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、delta株(B.1.617.2系統)、iota株(B.1.526系統)、kappa株(B.1.617.1系統)及びepsilon株(B.1.427/B.1.429系統)の臨床分離株に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性のEC_{50}は野生型の0.3～3.8倍であった[14)]。また、alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、delta株(B.1.617.2、AY.1/AY.2系統)、eta株(B.1.525系統)、iota株(B.1.526系統)、kappa株(B.1.617.1系統)、lambda株(C.37系統)、mu株(B.1.621系統)、epsilon株(B.1.427/B.1.429 系統)及びzeta株(P.2系統)のスパイクタンパク質の主要変異を有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性のEC_{50}は野生型の0.7～7.5倍であった[14)]。

omicron株(B.1.1.529系統)のうち、BA.1、BA.1.1、BA.2及びBA.5系統の臨床分離株に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性のEC_{50}はそれぞれ野生型の12～30、176、5.4及び2.8～16倍であった[15)]。また、BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4.6、BA.4/BA.5、BF.7、BJ.1、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB及びXBB.1.5系統のスパイクタンパク質の主要変異を有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性のEC_{50}はそれぞれ野生型の132～183、424、3.2、5、2.4～15、>5000、16、>1000、33～65、>5000、228～424、68、>2000、>2000、>1400及び>5000倍であった[15)]。[5.6参照]

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

SARS CoV 2又はSARS CoV 2のスパイクタンパク質を発現する組換え水疱性口内炎ウイルスをチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用下で継代培養したところ逃避変異は同定されなかった[16),17)]。

18.3.2 臨床試験成績

TACKLE試験において、ベースライン時点及び治験薬投与後におけるSARS CoV 2スパイクタンパク質の塩基配列データが得られた本剤群の18例のうち、6例で本剤投与後にアレル頻度3%以上の新たな変異が計35種類認められた。そのうち16種類の変異をそれぞれ有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性が検討され、EC_{50}は野生型の10倍未満であった[4)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 チキサゲビマブ(遺伝子組換え)

一般的名称

チキサゲビマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Tixagevimab (Genetical Recombination)

本質

チキサゲビマブは、遺伝子組換え抗SARS CoV 2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H鎖の

240、241、258、260、262及び337番目のアミノ酸残基は、それぞれPhe、Glu、Tyr、Thr、Glu及びSerに置換されている。チキサゲビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。チキサゲビマブは、461個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約149,000)である。

19.2 シルガビマブ(遺伝子組換え)

一般的名称

シルガビマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Cilgavimab (Genetical Recombination)

本質

シルガビマブは、遺伝子組換え抗SARS CoV 2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H 鎖の248、249、266、268、270及び345番目のアミノ酸残基は、それぞれPhe、Glu、Tyr、Thr、Glu及びSerに置換されている。シルガビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。シルガビマブは、461個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約152,000)である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。

21.3 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。

22. 包装

チキサゲビマブ製剤1.5mL×1バイアル及び
シルガビマブ製剤1.5mL×1バイアル

23. 主要文献

1)社内資料：海外第I相試験(D8850C00001試験)(2022年8月30日承認、CTD2.7.6.2.2)
2)社内資料：国内第I相試験(D8850C00005試験)(2022年8月30日承認、CTD2.7.6.2.1)
3)社内資料：AZD7442の薬物動態(消失)(2022年8月30日承認、CTD2.7.2.3.1.5)
4)社内資料：国際共同第III相試験(TACKLE試験)(2022年8月30日承認、治療CTD2.7.6.2.2)
5)WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID 19 infection. Lancet Infect Dis. 2020;20(8):e192 7
6)Levin MJ, et al. N Engl J Med. 2022;386(23):2188 200
7)社内資料：海外第III相試験(PROVENT試験sub study：2022年2月25日データカットオフ)
8)社内資料：海外第III相試験(STORM CHASER試験)(2022年8月30日承認、CTD2.7.6.2.4)
9)Loo YM, et al. Sci Transl Med. 2022;eabl8124
10)Zost SJ, et al. Nature. 2020;584(7821):443 9.
11)社内資料：結合キネティクスと作用機序(MCBS7442 0001試験)(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.1)
12)社内資料：FcのTM置換によるFcエフェクター機能低下(MCBS7442 0007試験)(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.9)
13)社内資料：SARS CoV 2に対する中和活性(MCBS7442 0003試験)(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.5)
14)社内資料：Antiviral Resistance Information(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.10.1、CTD2.6.2.2.10.3)
15)社内資料：omicron株に対する中和活性
16)社内資料：耐性に関連するアミノ酸置換の特定を目的とした中和作用に対するエスケープ変異株の検出(MCBS7442 0010試験)(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.10.2)
17)Dong J, et al. Nature Microbiology. 2021;6:1233 44.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530 0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120 189 115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2022

AstraZeneca

PI920@A

＊＊2023年3月改訂（第6版）
＊2023年2月改訂

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号
87625

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
カシリビマブ（遺伝子組換え）注／イムデビマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、処方箋医薬品注)

ロナプリーブ®注射液セット300
ロナプリーブ®注射液セット1332
RONAPREVE® Injection Set

	注射液セット300	注射液セット1332
承認番号	30300AMX00459	30300AMX00460
販売開始	2021年7月	2021年7月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉
SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ロナプリーブ注射液セット300	
有効成分	1バイアル（2.5mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え）注1) 300mg注2)	1バイアル（2.5mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え）注1) 300mg注2)
添加剤	1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg	1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg

販売名	ロナプリーブ注射液セット1332	
有効成分	1バイアル（11.1mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え）注1) 1332mg注2)	1バイアル（11.1mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え）注1) 1332mg注2)
添加剤	1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg	1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg

注1）本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロナプリーブ注射液セット300	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液	無色～帯褐黄色の液
pH	5.7～6.3	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）

販売名	ロナプリーブ注射液セット1332	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液	無色～帯褐黄色の液
pH	5.7～6.3	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

5．効能又は効果に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。［17.1.1参照］

5.2 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。［15.1.1参照］

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

5.3 以下のすべてを満たす者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。［7.3参照］

・SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者、又は無症状のSARS-CoV-2病原体保有者［17.1.2参照］
・原則として、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する者
・SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者

〈効能共通〉

＊5.4 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、最新のガイドライン等も参考に、本剤投与の適切性を検討すること。［7.3、18.2参照］

6．用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注又は単回皮下注射する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

7.1 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.1参照］

7.2 点滴静注により投与すること。点滴静注による投与が実施できずやむを得ない場合にのみ皮下注射による投与を検討すること。臨床試験において皮下注射による投与時の有効性は確認されていない。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

7.3 本剤の投与が適切と判断された後に速やかに投与すること。［5.3、5.4参照］

7.4 投与後30日目以降の有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.2参照］

8．重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。［11.1.1参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11．副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.1参照]

＊**11.1.2 infusion reaction**（0.2%）

infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい、失神等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
その他	注射部位反応（紅斑、そう痒、斑状出血、浮腫、疼痛、蕁麻疹等）

発現頻度はCOV-2067試験から集計した。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈用法共通〉

14.1.1 調製前に約20分間室温に放置しておくこと。

14.1.2 調製前に微粒子又は変色がないか目視検査を行うこと。異物、変色、その他異常を認めた場合は、使用しないこと。

14.1.3 11.1mLバイアルには、2回投与分（1回5mL）の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃まで）で最大16時間、又は2～8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。

〈点滴静注〉

14.1.4 表14-1を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩液の点滴バッグに全量を投入すること。

14.1.5 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。

〈皮下注射〉

14.1.6 カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルからそれぞれ別の滅菌シリンジ各2本（計4本）に2.5mLずつ抜き取ること。その際、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤を混ぜないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

〈点滴静注〉

14.2.1 0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液の投与速度は、表14-1における最大投与速度を超えないようにすること。

〈皮下注射〉

14.2.4 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選び、調製した計4本のシリンジを別々の場所に投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は各回の注射部位から少なくとも5cm離すこと。

14.2.5 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mgを調製する場合（点滴静注）

バイアルからの吸引量	必要なバイアル数	日局生理食塩液量	最大投与速度	最小投与時間
カシリビマブ 5mL イムデビマブ 5mL	11.1mLバイアルを各1本又は2.5mLバイアルを各2本	50mL	180mL/時	20分
		100mL	330mL/時	20分
		150mL	480mL/時	20分
		250mL	520mL/時	30分

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、本剤投与後にSARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）

日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ1200～4000mg[注1)]を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータ[1)]及びそれぞれ600mgを単回皮下注射した際の薬物動態パラメータ[2)]は以下の通りであった。

表16-1 日本人成人被験者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量（mg）	C_{max}[注2)]（mg/L）	C_{28}[注3)]（mg/L）	$AUC_{0\text{-}28}$（mg・day/L）	$t_{1/2}$（day）
カシリビマブ	1200	338±44.3	86.9±9.44	4170±524	22.0±2.55
	4000	1130±147	320±81.8	14200±2390	24.3±5.42
イムデビマブ	1200	361±25.8	74.9±8.46	3870±449	19.5±1.41
	4000	1140±142	266±68.2	13200±2310	19.3±2.99

各6例、平均値±標準偏差

表16-2 日本人成人被験者におけるカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600mg単回皮下注射時の薬物動態パラメータ

	T_{max}（day）	C_{max}[注4)]（mg/L）	C_{28}[注3)]（mg/L）	$AUC_{0\text{-}28}$（mg・day/L）	$t_{1/2}$（day）
カシリビマブ	7.08（7.08-7.10）[6]	64.0±13.9 [6]	37.4±6.81 [6]	1360±285 [6]	27.0±3.67 [5]
イムデビマブ	7.08（3.00-7.09）[6]	62.1±16.0 [6]	32.5±8.07 [6]	1290±329 [6]	24.0±4.67 [6]

平均値±標準偏差［例数］（T_{max}は、中央値（最小値-最大値））

(2) 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者

COV-2067試験における18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600～4000mg[注1)]を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった[1)]（外国人データ）。

表16-3 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量（mg）	C_{max}[注2)]（mg/L）	C_{28}[注3)]（mg/L）
カシリビマブ	600	192±80.9 [183]	46.2±22.3 [144]
	1200	331±109 [807]	78.0±28.6 [926]
	4000	1077±323 [631]	255±88.2 [791]
イムデビマブ	600	198±84.8 [196]	38.5±19.7 [144]
	1200	331±114 [846]	63.8±23.9 [926]
	4000	1073±309 [647]	207±74.0 [774]

平均値±標準偏差［例数］

注1）点滴静注及び皮下注射いずれにおいても、カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。
注2）点滴静注直後の血清中濃度
注3）投与28日後の血清中濃度
注4）皮下注射後の最高血清中濃度

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈SARS-CoV-2による感染症〉

17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（COV-2067試験）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤単回点滴静注時の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的として、第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。第Ⅲ相パートでは、重症化リスク因子を有し酸素飽和度93%（室内気）以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、主要評価項目である無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡（イベント）が認められた被験者の割合を評価した。イベント発現例数は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では7/736例（1.0%）、プラセボ群では24/748例（3.2%）であり、リスク減少率は70.4%（95%信頼区間：31.6%、87.1%）（Cochran-Mantel-Haenszel検定、p=0.0024）であった[3)]。

表17-1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
mFAS[注1)]集団例数	736例	748例
無作為化後29日目までのSARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のリスク減少率[注2)]	70.4% （95%信頼区間：31.6%、87.1%） （p=0.0024）	
イベント発現例数	7例 （1.0%）	24例 （3.2%）

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2の通りであった。

表17-2 主な選択・除外基準

選択基準	1.SARS-CoV-2陽性（無作為化前72時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等により確認） 2.SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前7日以内 3.酸素飽和度が93%以上（室内気） 4.次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する ・50歳以上 ・肥満（BMI 30kg/m^{2}以上） ・心血管疾患（高血圧を含む） ・慢性肺疾患（喘息を含む） ・1型又は2型糖尿病 ・慢性腎障害（透析患者を含む） ・慢性肝疾患 ・免疫抑制状態（治験責任医師等の判断による。例：悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与）
除外基準	1.無作為化の前にSARS-CoV-2による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中（理由を問わず）の患者 2.血清学的検査によりSARS-CoV-2抗体陽性であることが判明している患者 3.無作為化前の72時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等によりSARS-CoV-2陽性である患者 4.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）を無作為化前若しくは無作為化時に接種した、又は治験薬投与後90日以内（米国CDCの推奨期間があれば従う）に接種予定の患者

本試験（第Ⅲ相パート）では、重篤な有害事象、投与後3日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction、投与後28日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与後28日目までに発現した有害事象で医療機関受診に至った有害事象のみが収集された。有害事象の発現状況は表17-3の通りであった[4)]。本剤群で報告された副作用は、infusion reaction 2例（0.2%）であった。[5.1、7.1参照]
なお、グレード分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）等が用いられた。

表17-3 有害事象の発現状況

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
安全性解析集団例数	827例	1843例
重篤な有害事象	9例 （1.1%）	74例 （4.0%）
infusion reaction	2例 （0.2%）	0
過敏症反応	0	1例 （0.1%未満）
医療機関受診に至った有害事象（SARS-CoV-2による感染症に関連しない）[注3)]	0	5例 （0.3%）
医療機関受診に至った有害事象（SARS-CoV-2による感染症に関連する）[注3)]	15例 （1.8%）	47例 （2.6%）

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（COV-2069試験）

家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない12歳以上の被験者を対象に、本剤単回皮下注射時の有効性及び安全性を評価することを目的として、第Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験では、主要評価項目である無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の症状が認められ、かつ症状発現がRT-qPCR

陽性となった検体採取日から14日以内である被験者（イベント）の割合を評価した。

コホートA（ベースラインのRT-qPCRが陰性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では11/753例（1.5%）、プラセボ群では59/752例（7.8%）であり、リスク減少率は81.4%（95%信頼区間：65.3%、90.1%）、オッズ比は0.17（95%信頼区間：0.090、0.332）（ロジスティック回帰分析、P<0.0001）であった[5)]。コホートB（ベースラインのRT-qPCRが陽性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では29/100例（29.0%）、プラセボ群では44/104例（42.3%）であり、リスク減少率は31.5%（95%信頼区間：0.3%、53.4%）、オッズ比は0.54（95%信頼区間：0.298、0.966）（ロジスティック回帰分析、P=0.0380）であった[5)]。

表17-4 家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない被験者に対する有効性

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
コホートA		
イベント発現割合	1.5%（11/753例）	7.8%（59/752例）
リスク減少率[注2)]	81.4%（95%信頼区間：65.3%、90.1%）	
オッズ比[注4)]	0.17（95%信頼区間：0.090、0.332）（P<0.0001）	
コホートB		
イベント発現割合	29.0%（29/100例）	42.3%（44/104例）
リスク減少率[注2)]	31.5%（95%信頼区間：0.3%、53.4%）	
オッズ比[注4)]	0.54（95%信頼区間：0.298、0.966）（P=0.0380）	

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-5の通りであった。

表17-5 主な選択・除外基準

選択基準	1.家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者（初発例）と同居する無症候の被験者。なお、初発例においてSARS-CoV-2陽性が確認された検体の採取から96時間以内に被験者が無作為化される必要がある 2.無作為化後29日目まで初発例と生活を共にすることが見込まれる 3.既往歴及びスクリーニング時の診察に基づき治験責任医師等により健康であると判断される（慢性かつ安定した症状を有する場合を含む）
除外基準	1.被験者の申告に基づき、SARS-CoV-2のRT-PCR陽性又は血清学的検査陽性であったことがある 2.初発例を除き、SARS-CoV-2感染の既往歴を有する者と同居したことがある又はSARS-CoV-2感染者と同居している 3.SARS-CoV-2による感染症に合致する症状（呼吸器症状に限らない）を有する 4.スクリーニング前6カ月以内にSARS-CoV-2による感染症の症状を伴う呼吸器疾患の既往歴を有する 5.ナーシングホームに入居している 6.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）の接種歴がある

コホートAにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.3%（57/1311例）、プラセボ群2.5%（32/1306例）であった[6)]。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群は注射部位反応4.0%（53/1311例）、プラセボ群は注射部位反応1.3%（17/1306例）であった。コホートBにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.5%（7/155例）、プラセボ群4.5%（7/156例）であった[6)]。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群は注射部位反応3.9%（6/155例）、プラセボ群はCOVID-19が1.3%（2/156例）であった。[5.3、7.4参照]

注1）mFAS：ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いたSARS-CoV-2のRT-qPCR検査結果が陽性であった患者集団

注2）（1－カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合）×100

注3）治験責任医師等により、SARS-CoV-2による感染症に関連する事象であるか否かが判断された。

注4）治療群、地域（米国、米国以外）、年齢（12歳以上50歳未満、50歳以上）を固定効果としたロジスティック回帰

18．薬効薬理

18.1 作用機序

カシリビマブ及びイムデビマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている[7)]。また、カシリビマブ及びイムデビマブはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して異なる部位を認識する[8),9)]。

＊＊18.2 *In vitro*におけるウイルス中和活性

野生型のSARS-CoV-2の臨床分離株（USA-WA1/2020株）に対して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用は濃度依存的な中和作用を示し、50%有効濃度（EC_{50}）は5ng/mLであった（Vero E6細胞）。

alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2及びAY.1系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、lambda株（C.37系統）及びmu株（B.1.621系統）の臨床分離株に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性のEC_{50}は野生型の0.12～2.19倍であった（Vero E6細胞）。また、omicron株（B.1.1.529/BA.2、BA.2.12.1及びBA.4系統）に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性のEC_{50}は野生型の513、239及び617倍であった（Vero E6細胞）。

alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2、AY.1及びAY4.2系統）、epsilon株（B.1.427及びB.1.429系統）、iota株（B.1.526系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、lambda株（C.37系統）及びmu株（B.1.621系統）のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異を導入したシュードウイルス粒子に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性のEC_{50}は野生型もしくはD614G変異の0.55～3.07倍であった（Vero細胞）[10),11)]。また、omicron株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.3、BA.4/BA.5、BA.4.6、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB及びXBB.1.5系統）のスパイクタンパク質の全配列を導入したシュードウイルス粒子に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性のEC_{50}はそれぞれD614G変異の＞1013、＞1461、325、275、881、＞1457、201、＞1611、＞1764、＞1913、＞1368、＞1368及び＞1777倍であった（Vero細胞）[10)]。[5.4参照]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カシリビマブ（遺伝子組換え）
（Casirivimab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：$C_{6454}H_{9976}N_{1704}O_{2024}S_{44}$

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸残基214個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

一般的名称：イムデビマブ（遺伝子組換え）
（Imdevimab（Genetical Recombination））
（JAN）
分子式：$C_{6396}H_{9882}N_{1694}O_{2018}S_{42}$
分子量：約147,000
構造式：アミノ酸残基216個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。

21.3 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。

22．包装

〈ロナプリーブ注射液セット300〉
カシリビマブ製剤2.5mL×1バイアル及び
イムデビマブ製剤2.5mL×1バイアル

〈ロナプリーブ注射液セット1332〉
カシリビマブ製剤11.1mL×1バイアル及び
イムデビマブ製剤11.1mL×1バイアル

23．主要文献

1）JV43180試験及びCOV-2067試験薬物動態結果（2021年7月19日承認、CTD2.7.2.2）
2）JV43180試験薬物動態結果（2021年11月5日承認、CTD2.7.2.2.2）
3）COV-2067試験有効性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.4.2）
4）COV-2067試験安全性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.5.2）
5）COV-2069試験有効性結果（2021年11月5日承認、CTD2.5.4.3）
6）COV-2069試験安全性結果（2021年11月5日承認、CTD2.5.5）
7）ウイルス中和試験（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.4）
8）低温電子顕微鏡を用いたSARS-CoV-2 RBDへの結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.2）
9）REGN10933及びREGN10987のSARS-CoV-2 RBDに対する競合的結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.3）
10）Antiviral Resistance（Section 15）（2022年1月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV®（casirivimab and imdevimab））
11）REGN10933及びREGN10987のスパイクタンパク質に対する中和試験（2021年7月19日承認、CTD4.2.1.1-5）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD3152

版番号：[redacted]

1.8　添付文書（案）
AZD3152

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 4
1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 5
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 6
1.8.2.1　用法及び用量（案） 6
1.8.2.2　用法及び用量の設定根拠 6
1.8.2.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 7
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.4　添付文書（案） 12

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
COVID-19	Coronavirus disease 2019：SARS-CoV-2 による感染症
HIV	Human Immunodeficiency Virus：ヒト免疫不全ウイルス
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

AZD3152（以降、本剤）の効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意は以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制

5. 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。［17.1.1 参照］

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。［17.1.1 参照］

5.3 本剤は、SARS-CoV-2 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。［18.2、18.3 参照］

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。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

今回、本剤の効能又は効果（案）を「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」と設定した。以下にその設定根拠を示す。なお臨床試験結果の詳細は、CTD 2.5.4 項（臨床に関する概括評価の本体）を参照されたい。

SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する本剤の有効性の根拠は、有効性及び安全性を評価した海外第 I/III 相試験（D7000C00001 試験［以降、SUPERNOVA 試験］）におけるメインコホートから得られている。

SUPERNOVA 試験メインコホートでは免疫不全の成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児を対象とし、投与前の SARS-CoV-2 血清学的検査が陰性かつ、当該免疫不全の対象は組入れ時点で以下のリスク因子のうち、少なくとも 1 つを満たす者を組み入れた。

- 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
- 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

SUPERNOVA 試験のメインコホートにおいて、有効性の主要評価項目は本剤の初回投与から初発の症候性 COVID-19 が発現するまでの時間、及び本剤への感受性が期待される対象変異株（F456L 変異を含まない変異株）に起因する症候性 COVID-19 が発現するまでの期間であった。

SUPERNOVA 試験の主要評価項目の解析結果から、メインコホートの主要目的である任意の SARS-CoV-2 変異株に起因する症候性 COVID-19 の発現、及び F456L 変異を含まない SARS-CoV-2 変異株に起因する症候性 COVID-19 の発現のいずれにおいても、本剤投与により、対照群と比較して統計学的に有意な相対リスクの減少が認められ、本剤の有効性が検証された。

国内第 I 相試験（D7000C00007 試験）及び海外臨床試験（SUPERNOVA 試験の安全性コホート、Little DIPPER 試験）で本剤の PK を比較した結果、日本人と外国人の間で明らかな差は認められず、さらに内因性及び外因性民族的要因の検討結果より、本剤の有効性及び安全性は民族的要因による影響を受けにくいと判断された（臨床に関する概括評価補遺 2.5.3 項、2.5.4.1 項）。

従って、SUPERNOVA 試験メインコホートにおける有効性の結果は、日本人集団にも適用可能であり、実際に同コホートにおいて示された COVID-19 に対する本剤の発症抑制効果は日本人集団でも期待できると考えられる。

以上より、本剤の効能又は効果（案）として「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」と設定した。

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

本剤の投与対象は、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とすることが適切と判断したことから、SUPERNOVA 試験メインコホートの選択基準も踏まえて 5.1 項を設定した。濃厚接触者における有効性を示すデータは今回の承認申請時点では得られていないことから 5.2 項を設定した。本剤では、SARS-CoV-2 タンパク質の F456L 変異により SARS-CoV-2 に対する中和活性の著しい低下が認められるほか、他の変異により本剤による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ことから 5.3 項を設定した。本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する治療効果は検討されていないことから 5.4 項を設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

本剤に関する用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意は以下のとおり設定した。

6. 用法及び用量

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤反復投与時の有効性、安全性に関する検討結果は限られているが、本剤の薬物動態に関する情報も踏まえ、本剤を 2 回目以降繰り返し使用する場合は 6 カ月程度の間隔を空けることとし、患者の状態を十分に観察すること。［16.1.2、17.1.1 参照］

1.8.2.2 用法及び用量の設定根拠

1.8.1.2 項に記載したとおり、SUPERNOVA 試験メインコホートから本剤 300 mg 筋肉内注射の単回投与による SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制効果が認められ、当該発症抑制効果は日本人集団でも期待できると考えられる。なお同コホートで本剤 300 mg 筋肉内注射が選択された根拠は SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関する CTD 2.5.4.1 項（臨床に関する概括評価の本体）を参照されたい。

SUPERNOVA 試験メインコホートにおいて、本剤 300 mg 筋肉内注射の忍容性は良好であり、懸念すべき安全性シグナルは特に認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1 項、2.7.4.2.6 項、2.7.4.7 項）。

国内第 I 相試験（D7000C00007 試験）においては、日本人被験者に本剤 300 mg を筋肉内注射にて単回投与後、Day 29 の来院までに安全性又は忍容性の問題は認められなかった。有害事象は本剤 300 mg 筋肉内注射群で 1 例（16.7%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。報告された有害事象（蕁麻疹）は特に注目すべき有害事象に分類され、重症度は軽度で発現後 1 週間以内に回復しており、治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。

これより、日本人被験者における本剤の安全性データからは、新たな安全上の懸念はなく、外国人被験者との安全性プロファイルに顕著な差異は認められなかったため、日本人と外国人の間で安全性プロファイルに顕著な差異がある可能性は低いと考える。

以上のことから、日本人と外国人の被験者の間で PK に明らかな差は認められず、内因性及び外因性民族的要因に本邦と海外で明らかな差はないと考えられること、日本人における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは、外国人と同様に良好であると考えられることから、本邦における推奨用法及び用量は海外と同一とすることが妥当である。

海外では本剤の用量として 300 mg が選択された（CTD 1.6 項、外国における使用状況等に関する資料参照）。用法については、SUPERNOVA 試験メインコホートで選択された筋肉内注射に加え、各医療機関の状況に応じて柔軟に投与方法を選択できるよう、静脈内注射も設定されている。300 mg 静脈内注射が可能と判断した根拠は CTD 2.5.4.1 項（臨床に関する概括評価の本体）を参照されたい。

なお、投与経路及び投与部位については、SUPERNOVA 試験メインコホートでは大腿前外側部への筋肉内投与とされた。大腿前外側部以外への筋肉内投与に関しては、臀部への投与について PK を評価した結果、曝露量の違いは臨床的に問題とはならないと考えられたものの、両部位間の生物学的同等性は、臨床試験の目的の 1 つとして具体的に検討されていないため、確立されていない。また、大腿前外側部への筋肉内投与が困難あるいは不適切な場合は、静脈内投与が代替経路として考えられる。

上記を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制における本剤の用法及び用量は、「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。」が適切と判断した。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

SUPERNOVA 試験メインコホートにおける用法及び用量は、本剤 300 mg 又は対照薬を 6 か月間隔で大腿前外側部に筋肉内投与することとされており、本剤を 2 回以上繰り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 回目投与により本剤の有効性及び安全性が大きく異なる可能性はないと考えることから、7 項を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 SARS-CoV-2 による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。	SARS-CoV-2 による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であることから、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に関する注意喚起を設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある者	医薬品全般における一般的な注意事項である。本剤の成分または添加剤のいずれかによって重度の過敏症反応（アナフィラキシーを含む）を呈したことがある者は、本剤の投与により同様の症状を引き起こす可能性があることから設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症が他の IgG モノクローナル抗体でまれに報告されている。本剤投与時には、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。［11.1.1 参照］	CCDS を参考に設定した。一般に投与後にアナフィラキシーを含む重篤な過敏症が発現した際には、直ちに薬剤の投与を中止し、適切な治療を実施する必要があることから設定した。
8.2 本剤の静脈内投与において、Infusion reaction（悪心、関節痛、頭痛、発熱、悪寒、消化不良、疼痛、低血圧、顔面潮紅、咳嗽、胸部不快感、浮動性めまい、息切れ）が報告されてい	CCDS を参考に設定した。本剤 1,200mg を静脈内投与した臨床試験で軽度の Infusion-related reactions が認められたことから、重篤又は重度

使用上の注意（案）	設定根拠
る。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、適切な薬物治療や対症療法を行うこと。	の Infusion reaction として発現する可能性は否定できないと考え、設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 血小板減少症、凝固障害のある患者 これらの患者では出血リスクが高いため、本剤を筋肉内注射する際には臨床的に重大な出血に留意すること。	CCDS を参考に設定した。本剤の投与方法に筋肉内注射が含まれており、血小板減少症や凝固障害のある患者においては、出血リスクが高いことから一般的な注意として設定した。
9.1.2 心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与後に心血管疾患に関連する徴候又は症状が認められた場合は、速やかに受診するよう患者を指導すること。海外第 I/III 相試験（D7000C00001 試験・メインコホート）において治験薬投与後に急性心筋梗塞や深部静脈血栓症等の心血管系及び血栓塞栓性の有害事象（治験薬との因果関係が否定された事象を含む）が本剤群の 62 例（3.7%）、チキサゲビマブ/シルガビマブ群の 33 例（3.0%）、プラセボ群の 16 例（2.9%）に認められ、これらの患者はいずれも心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者であった。本剤投与との関連性は 1 例（深部静脈血栓症）を除いてすべて否定され、各群の間で臨床的に意味のある差異は認められず、本剤との因果関係は確立していない。なお、類薬であるチキサゲビマブ/シルガビマブの臨床試験において、重篤な心血管系事象の発現割合がプラセボ群に比べて高い傾向が認められている。	本剤の臨床試験結果に基づき設定した。 海外第 III 相試験（SUPERNOVA 試験のメインコホート）でチキサゲビマブ/シルガビマブと同様に心血管系事象及び血栓塞栓性事象が本剤群で認められ、その多くが心血管系リスク因子を有する被験者で認められたこと、チキサゲビマブ/シルガビマブを上回るリスクは示唆されていないことを踏まえ、チキサゲビマブ/シルガビマブと同様に、リスク因子を有する者への投与に関する注意喚起を設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。	現時点において妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対するデータは限られており、安全性は確立しておらず、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であることから設定した。なお、ヒト胎児組織を用いた組織交差反応性試験では、胎児組織との結合は認められなかった。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。	現時点において授乳婦に対する安全性は確立しておらず、ヒトでの哺乳中の児における影響を除外することができないことから設定した。
9.7 小児等	12 歳未満におけるデータはないことから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>なお、18 歳未満の安全性データは限られているものの 12 歳以上の小児における安全性プロファイルは成人の安全性プロファイルと同様であった。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）
アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。［8.1 参照］</td><td>臨床試験において本剤投与に起因するアナフィラキシーを含む重篤な過敏症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、本剤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が想定されることから注意喚起を設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
〈筋肉内注射〉
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>局所症状</td><td>注射部位反応（疼痛、内出血、紅斑、出血、腫脹、血腫、そう痒感、知覚異常、発疹、変色、熱感）</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>過敏症（そう痒症、紅斑、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、薬疹）</td></tr>
</table>
〈静脈内注射〉
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>局所症状</td><td>注入部位反応（内出血、疼痛、そう痒感、紅斑、血管外漏出、腫脹）</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>注入に伴う反応（悪心、関節痛、頭痛、発熱、悪寒、消化不良、疼痛、低血圧、顔面潮紅、咳嗽、胸部不快感、浮動性めまい、息切れ）</td></tr>
</table></td><td>副作用の特定：本剤投与との関連性が示唆される事象（副作用）は CCDS 及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。

〈筋肉内注射〉
発現頻度の算出：発現頻度は SUPERNOVA 試験メインコホートの、医師の因果関係評価において本剤との関連性が否定できないと判断された事象頻度を算出した。

〈静脈内注射〉
発現頻度の算出：承認用法用量外の 1,200mg を点滴静注した SUPERNOVA 試験サブスタディ及び Little DIPPER 試験で認められた副作用のため頻度不明とした。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 〈用法共通〉 14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。 14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。 14.1.3 本剤は、無菌的に調製を行うこと。 14.1.4 シリンジで本剤 2 mL をバイアルから抜き取り、速やかに投与すること。 14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、シリンジ採取後又は点滴バッグに調製後は速やかに投与すること。すぐに使用せず保存する場合、2～8°C で保存し、24 時間以内に使用すること、又は室温（25°C まで）で保存し、4 時間以内に使用すること。なお、2～8° C で保存した場合は室温に戻してから投与すること。 14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。 〈静脈内注射〉 14.1.7 本剤を希釈して点滴静脈内投与する場合、本剤 2 mL を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液の 50 mL 又は 100 mL の点滴バッグに注入し、ゆっくり反転させて混和する。希釈液を凍結又は振盪させないこと。 14.1.8 本剤を希釈せずシリンジポンプを用いる場合、シリンジで本剤 2 mL をバイアルから抜き取る。 14.2 薬剤投与時の注意 〈筋肉内注射〉 14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。 〈静脈内注射〉 14.2.2 希釈液は、無菌の蛋白結合性の低い 0.2 又は 0.22μm インラインフィルターを使用して約 20 分間以上かけて点滴静脈内注射すること。 14.2.3 他の薬剤と同一の点滴ラインを使用した同時投与は行わないこと。 14.2.4 投与終了時には、点滴ラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。	実施された臨床試験における手順書、CCDS、及び類薬の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
14.2.5 本剤を希釈せずにシリンジポンプを用いて投与する場合は、6 分以上かけて静脈内注射すること。	

1.8.4　添付文書（案）

KVG-1.0
2024年11月作成(部会時)

日本標準商品分類番号
87625

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
シパビバルト(遺伝子組換え)製剤

カビゲイル™ 注射液300mg
Kavigale™ Injection Solution 300mg

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：18カ月

生物由来製品、処方箋医薬品注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

1. 警告
SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	カビゲイル注射液300mg
有効成分	1バイアル(2.0mL)中 シパビバルト(遺伝子組換え)注1)300mg注2)
添加剤	1バイアル(2.0mL)中 L-ヒスチジン 2.7mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 4.8mg、L-アルギニン塩酸塩 92.7mg、ポリソルベート80 0.8mg

注1)遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2)本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充塡されている。

3.2 製剤の性状

販売名	カビゲイル注射液300mg
有効成分	シパビバルト(遺伝子組換え)
性状	無色～黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果
SARS-CoV-2による感染症の発症抑制

5. 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。[17.1.1参照]

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。[17.1.1参照]

5.3 本剤は、SARS-CoV-2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。[18.2、18.3参照]

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。

6. 用法及び用量
通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、シパビバルト(遺伝子組換え)300mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤反復投与時の有効性、安全性に関する検討結果は限られているが、本剤の薬物動態に関する情報も踏まえ、本剤を2回目以降繰り返し使用する場合は6カ月程度の間隔を空けることとし、患者の状態を十分に観察すること。[16.1.2、17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症が他のIgGモノクローナル抗体でまれに報告されている。本剤投与時には、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療(アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等)や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

8.2 本剤の静脈内投与において、Infusion reaction(悪心、関節痛、頭痛、発熱、悪寒、消化不良、疼痛、低血圧、顔面潮紅、咳嗽、胸部不快感、浮動性めまい、息切れ)が報告されている。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、適切な薬物治療や対症療法を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 血小板減少症、凝固障害のある者
これらの患者では出血リスクが高いため、本剤を筋肉内注射する際には臨床的に重大な出血に留意すること。

9.1.2 心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与後に心血管疾患に関連する徴候又は症状が認められた場合は、速やかに受診するよう患者を指導すること。海外第I/III相試験(D7000C00001試験・メインコホート)において治験薬投与後に急性心筋梗塞や深部静脈血栓症等の心血管系及び血栓塞栓性の有害事象(治験薬との因果関係が否定された事象を含む)が本剤群の62例(3.7%)、チキサゲビマブ/シルガビマブ群の33例(3.0%)、プラセボ群の16例(2.9%)に認められ、これらの患者はいずれも心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者であった。本剤投与との関連性は1例(深部静脈血栓症)を除いてすべて否定され、各群の間で臨床的に意味のある差異は認められず、本剤との因果関係は確立していない。なお、類薬であるチキサゲビマブ/シルガビマブの臨床試験において、重篤な心血管系事象の発現割合がプラセボ群に比べて高い傾向が認められている。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られてい

る。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症(頻度不明)

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.2 その他の副作用

〈筋肉内注射〉

	1%以上	1%未満
局所症状	注射部位反応(疼痛、内出血、紅斑、出血、腫脹、血腫、そう痒感、知覚異常、発疹、変色、熱感)	
その他		過敏症(そう痒症、紅斑、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、薬疹)

〈静脈内注射〉

	頻度不明
局所症状	注入部位反応(内出血、疼痛、そう痒感、紅斑、血管外漏出、腫脹)
その他	注入に伴う反応(悪心、関節痛、頭痛、発熱、悪寒、消化不良、疼痛、低血圧、顔面潮紅、咳嗽、胸部不快感、浮動性めまい、息切れ)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈用法共通〉

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.4 シリンジで本剤2mLをバイアルから抜き取り、速やかに投与すること。

14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、シリンジ採取後又は点滴バッグに調製後は速やかに投与すること。すぐに使用せず保存する場合、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること、又は室温(25℃まで)で保存し、4時間以内に使用すること。なお、2～8℃で保存した場合は室温に戻してから投与すること。

14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。

〈静脈内注射〉

14.1.7 本剤を希釈して点滴静脈内投与する場合、本剤2mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の50mL又は100mLの点滴バッグに注入し、ゆっくり反転させて混和する。希釈液を凍結又は振盪させないこと。

14.1.8 本剤を希釈せずシリンジポンプを用いる場合、シリンジで本剤2mLをバイアルから抜き取る。

14.2 薬剤投与時の注意

〈筋肉内注射〉

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

〈静脈内注射〉

14.2.2 希釈液は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmインラインフィルターを使用して約20分間以上かけて点滴静脈内注射すること。

14.2.3 他の薬剤と同一の点滴ラインを使用した同時投与は行わないこと。

14.2.4 投与終了時には、点滴ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

14.2.5 本剤を希釈せずにシリンジポンプを用いて投与する場合は、6分以上かけて静脈内注射すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤300mgを単回静脈内投与又はシルガビマブ(遺伝子組換え)300mgとの併用で大腿部の左右反対側の部位に計2回の注射として逐次的に単回筋肉内投与した際のシパビバルトの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[1),2)]。

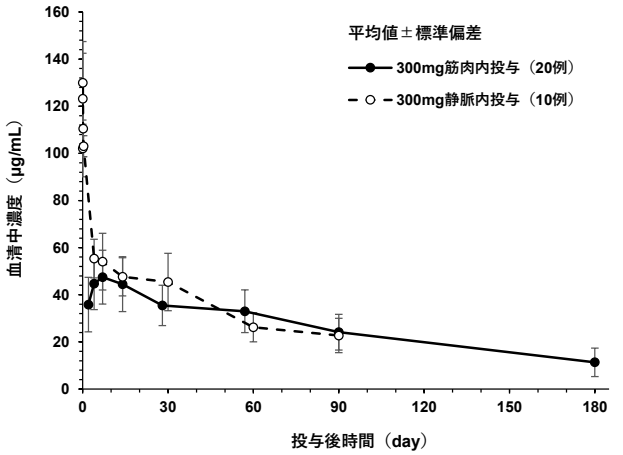


図16-1 健康成人における本剤300mgを単回静脈内投与又は大腿前外側部に単回筋肉内投与時のシパビバルトの血清中濃度推移(外国人データ)

表16-1 健康成人における本剤300mgを単回静脈内投与又は大腿前外側部に単回筋肉内投与時のシパビバルトの薬物動態パラメータ(外国人データ)

投与経路	例数	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}90d}$ (μg·day/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·day/mL)	$T_{1/2}$ (day)
筋肉内投与[a)]	20	7.47 [3.9, 53]	47.97 (25.23)	2878 (25.58)[c)]	5618 (43.05)[d)]	87.31 (26.5)[d)]
静脈内投与[b)]	10	0.032 [0.032, 0.171][e)]	129.18 (13.16)[e)]	4036 (10.97)[e)]	−	−

幾何平均値(幾何変動係数%)、T_{max}：中央値[範囲]、$T_{1/2}$：算術平均値(標準偏差)、−：算出せず

a)：投与181日目までのデータに基づく。外国人健康成人では本剤300mgとシルガビマブ(遺伝子組換え)300mgを併用投与。

b)：投与91日目までのデータに基づく。追跡期間が不十分であるため、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び$T_{1/2}$は算出せず。

c)：18例、d)：17例、e)：3例

日本人健康成人に本剤300mgを大腿前外側部に単回筋肉内投与した際のシパビバルトの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。

表16-2 健康成人における本剤300mgを大腿前外側部に単回筋肉内投与時のシパビバルトの薬物動態パラメータ

例数	T_{max}(day)	C_{max}(μg/mL)	$AUC_{0\text{-}90d}$ (μg·day/mL)
6	10.54 [4.04, 28.05]	49.90 (18.24)	3418 (21.94)

幾何平均値(幾何変動係数%)、T_{max}：中央値[範囲]

投与91日目までのデータに基づく。追跡期間が不十分であるため、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び$T_{1/2}$は算出せず。

16.1.2 反復投与

免疫抑制状態の成人に本剤300mgを大腿前外側部へ6カ月間隔で2回筋肉内投与したとき、1回目投与29日目及び2回目投与30日目におけるシパビバルトの血清中濃度[幾何平均値(幾何変動係数%)]はそれぞれ29.8(36.2)μg/mL及び30.8(54.3)μg/mLであった(外国人データ)[4]。[7参照]

16.2 吸収

母集団薬物動態解析で推定した、本剤300mgを大腿前外側部に筋肉内投与した際の絶対バイオアベイラビリティは80.7%であった(外国人データ)[5]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第I/III相試験(D7000C00001試験・メインコホート)

免疫抑制状態の成人及び12歳以上の小児を対象とし、本剤のCOVID-19曝露前発症抑制を検討するランダム化(1:1)、二重盲検、比較対照臨床第I/III相試験[4]であり、本剤300mg又は対照薬(チキサゲビマブ300mg/シルガビマブ300mg又はプラセボ)が筋肉内投与された。さらに被験者は初回投与後6カ月後に、治験薬の2回目の投与を受けた。主要評価項目は、治験薬最終投与後181日目までのいずれかの時点でRT-PCR検査陽性、かつ症候性COVID-19のWHO改訂版定義を満たす初発のCOVID-19が発現するまでの期間であった。

主要解析(投与後追跡期間の中央値は本剤群171日、プラセボ群165日)の結果を表17-1に示す。本試験では、試験期間中に本剤の有効性が期待できないF456L変異を有する変異株が流行したことから、任意のSARS-CoV-2変異株及びSARS-CoV-2対象変異株(F456L変異を含まない)に起因する症候性COVID-19発症がそれぞれ主要評価項目とされ、いずれか一方で有効性が確認された場合に試験成立と規定された。本剤の投与により、任意のSARS-CoV-2変異株及びSARS-CoV-2対象変異株(F456L変異を含まない)に起因する症候性COVID-19発症のリスクはいずれも、対照薬群と比較して統計学的に有意に減少した(任意のSARS-CoV-2変異株:$p<0.001$、SARS-CoV-2対象変異株:$p=0.001$)。

表17-1 症候性COVID-19発症の相対リスク減少

	例数	イベント例数(%)	相対リスク減少率(%)(信頼区間)
任意の変異株に基づく有効性主要評価項目			34.9 (97.5% CI: 15.0, 50.1)
本　剤	1649	122(7.4%)	
対照群	1631	178(10.9%)	
対象変異株に基づく有効性主要評価項目			42.9 (95% CI: 19.9, 59.3)
本　剤	1649	54(3.3%)	
対照群	1631	90(5.5%)	

CI:信頼区間

2回目の投与を受けた被験者を含む

本試験開始時点の対照薬はチキサゲビマブ/シルガビマブであったが、本試験実施時の流行株に対しチキサゲビマブ/シルガビマブが中和活性を有していなかったことから、本試験実施中に盲検下でプラセボに変更された。そのため、対照薬群は、チキサゲビマブ/シルガビマブ又はプラセボを1回投与された被験者、1回目及び2回目にチキサゲビマブ/シルガビマブ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

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カ月以内のチキサゲビマブ/シルガビマブの投与有無を共変量、各被験者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

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

選択基準	1.同意取得時の年齢が12歳以上 2.スクリーニング時の体重が40kg以上 3.投与前のSARS-CoV-2血清学的検査が陰性である 4.以下のリスク因子を1つ以上有する者 ・積極的な免疫抑制療法*を受けている患者 ・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 ・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
除外基準	1.治験薬の投与前少なくとも4週間から治験薬投与後少なくとも6カ月までの間に、妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性があり、且つ効果的な避妊方法や禁欲を行っていない女性 2.治験薬の成分に対する既知の過敏症がある 3.過去にモノクローナル抗体の投与後、過敏症又は重篤な副作用を認めたことがある 4.治験薬投与日の前日又は当日に急性又は発熱性(38度以上)の疾患/感染症がある

*主に以下の薬剤による治療が該当する

・全身コルチコステロイド(1日あたり20mg以上のプレドニゾロン又はそれ相当を2週間以上)
・アルキル化剤
・代謝拮抗剤
・移植関連免疫抑制薬
・重度の免疫抑制薬に分類される抗癌化学療法(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬など)
・TNF阻害剤又は免疫抑制性の生物学的製剤

本剤群の初回投与後91日における副作用の発現割合は7.4%(123/1671例)であり、発現割合が0.5%以上の副作用は疲労1.2%(20/1671例)、頭痛1.0%(16/1671例)、注射部位疼痛0.9%(15/1671例)、注射部位内出血0.7%(12/1671例)及び注射部位紅斑0.6%(10/1671例)であった。[5.2参照]

本剤の2回目投与後91日における副作用の発現割合は3.2%(28/886例)であり、発現割合が0.5%以上の副作用は疲労0.7%(6/886例)であった。[5.1、5.2、7参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シパビバルトはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)に結合し、SARS-CoV-2に対する中和作用を示す[6]。なお、*in vitro* において、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞貪食(ADCP)、抗体依存性補体沈着(ADCD)及び抗体依存性ナチュラルキラー細胞活性(ADNKA)はほぼ認められなかった[7]。

18.2 *In vitro* におけるウイルス中和活性[8]

SARS-CoV-2のシュードウイルス中和試験において、シパビバルトは直接的な中和作用による抗ウイルス活性を示した(表18-1)。[5.3参照]

表18-1 SARS-CoV-2各系統に対するシュードウイルスを用いたシパビバルトの中和データ

スパイクタンパク質変異株の系統	IC_{50}値の倍率変化（対参照株）	IC_{50}(ng/mL)
Omicron BA.2	0.8	10.7
Omicron BA.4/5	0.4	4.7
Omicron BQ.1	0.9	11.6
Omicron BQ.1.1	0.7	9.2
Omicron XBB	0.3	3.8
Omicron XBB.1	0.3	3.6
Omicron XBB.1.5/XBB.1.9	0.4	5.8
Omicron XBB.1.16	0.1	1.3
Omicron XBB.2.3	0.3	3.4
Omicron XBB.1.5.10/EG.5*	>50	>1000
Omicron EG.5.1*	>50	>1000
Omicron BA.2.86 (BA.2.86,BA.2.86.1, JN.2,JN.3)	0.3	3.8
Omicron JN.1	6.2	83.1

参照株：Wuhan-D614G

*F456L変異株[18.3参照]

18.3 耐性

シパビバルトはF456L変異を有するSARS-CoV-2の変異株に対し、*in vitro* で中和作用を示さなかった[9]。[5.3参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

シパビバルト（遺伝子組換え）（JAN）

Sipavibart（Genetical Recombination）

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（γ1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。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 バイアルは振盪しないこと。

20.3 外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

2mL[1バイアル]

23. 主要文献

1）社内資料：海外第I相試験（D7000C00001試験・安全性コホート）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.4）

2）社内資料：海外第I相試験（D7000C00004試験）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.2）

3）社内資料：国内第I相試験（D7000C00007試験）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.1）

4）社内資料：海外第I/III相試験（D7000C00001試験・メインコホート）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.3）

5）社内資料：シパビバルトの母集団薬物動態解析（202X年X月X日承認、CTD2.7.2.3.5.5）

6）社内資料：EVI5156-0001試験（202X年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1.1）

7）社内資料：EVI5156-0010試験（202X年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1.7-2.6.2.2.1.11）

8）社内資料：EVI5156-0005試験（202X年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1.5）

9）社内資料：EVI5156-0009試験（202X年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1.15）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。

Ⓒ AstraZeneca 2024

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD3152

版番号：■

1.9　一般的名称に係る文書
AZD3152

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

1.9.1　JAN

本薬の国内での一般的名称は、令和 6 年 9 月 30 日付け医薬薬審発 0930 第 4 号により登録番号 305-7-A1 として通知された。

（日本名）シパビバルト（遺伝子組換え）

（英　名）Sipavibart (Genetical Recombination)

1.9.2　INN

本薬の国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 91. WHO Drug Information, Vol. 38, No. 1, 2024 に収載されている。

国際一般名：sipavibart

医薬薬審発 0930 第４号
令 和 ６ 年 ９ 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号 305-7-A1

JAN（日本名）：シパビバルト（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Sipavibart (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFPFD DYAIHWVRLA PGKGLEWVSS  50
ISWDSGSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGA 100
FPGYSSGWYY GLEVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL 250
FPPKPKDTLY ITREPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR 300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPASI EKTISKAKGQ 350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 400
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS 450
LSPGK                                                   455
```

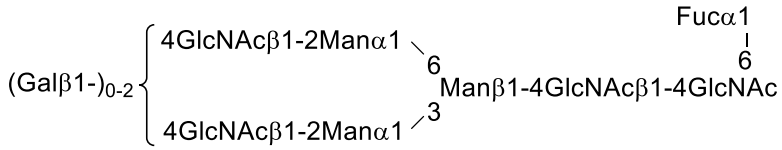
L 鎖

```
QSVVTQPPSA SGSLGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI  50
FEVSKRPSGV PDRFSGSKSG NTASLTVSGL QAEDEADYYC SSYAGNKGVF 100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA 150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH 200
EGSTVEKTVA PTECS                                        215
```

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

H 鎖 C228 – L 鎖 C214，H 鎖 C234 – H 鎖 C234，H 鎖 C237 – H 鎖 C237：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6430}H_{9880}N_{1704}O_{2022}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2227}H_{3412}N_{588}O_{683}S_{14}$

L 鎖　$C_{988}H_{1532}N_{264}O_{328}S_{6}$

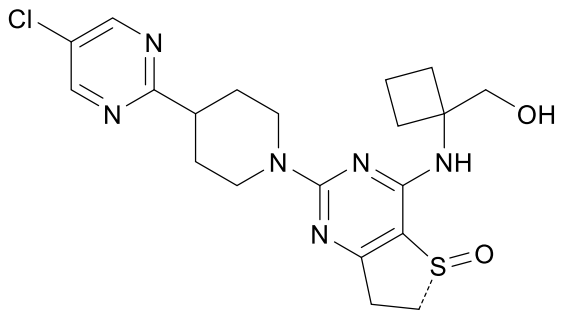
シパビバルトは，遺伝子組換え抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり，ヒトIgG1に由来し，H鎖の6個のアミノ酸残基が置換（L242F，L243E，M260Y，S262T，T264E，P339S）されている．シパビバルトは，CHO細胞により産生される．シパビバルトは，455個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である．

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 (γ1-chains) consisting of 455 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号 305-7-A2

JAN（日本名）：ネランドミラスト

JAN（英　名）：Nerandomilast



$C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$

(5*R*)-2-[4-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]-4-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5*H*-5λ⁴-チエノ[3,2-*d*]ピリミジン-5-オン

(5*R*)-2-[4-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-1-yl]-4-{[1-(hydroxymethyl)cyclobutyl]amino}-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-5-one

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 305-6-B16
JAN（日本名）：シベプレンリマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Sibeprenlimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

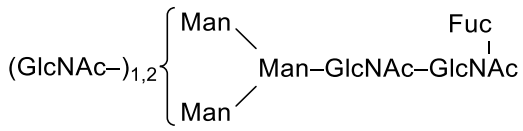
```
QVQLVQSGAE  VKKPGASVKV  SCKASGYTFT  DYTIHWVRQA  TGQGLEWMGW   50
IYPLRGSINY  AQKFQGRVTM  TADKSISTVY  MELSSLRSED  TAVYFCARHG  100
AYYSNAFDYW  GQGTLVTVSS  ASTKGPSVFP  LAPCSRSTSE  STAALGCLVK  150
DYFPEPVTVS  WNSGALTSGV  HTFPAVLQSS  GLYSLSSVVT  VPSSNFGTQT  200
YTCNVDHKPS  NTKVDKTVER  KCCVECPPCP  APPVAGPSVF  LFPPKPKDTL  250
MISRTPEVTC  VVVDVSHEDP  EVQFNWYVDG  VEVHNAKTKP  REEQFNSTFR  300
VVSVLTVVHQ  DWLNGKEYKC  KVSNKGLPAP  IEKTISKTKG  QPREPQVYTL  350
PPSREEMTKN  QVSLTCLVKG  FYPSDIAVEW  ESNGQPENNY  KTTPPMLDSD  400
GSFFLYSKLT  VDKSRWQQGN  VFSCSVMHEA  LHNHYTQKSL  SLSPGK       446
```

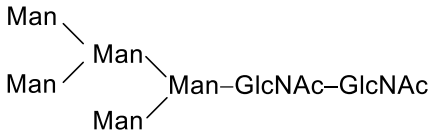
L 鎖

```
EIVMTQSPAT  LSVSPGERAT  LSCRASESVD  NDGIRFLHWY  QQKPGQAPRL   50
LIYRASTRAT  GIPARFSGSG  SRTEFTLTIS  SLQSEDFAVY  YCQQSNKDPY  100
TFGGGTKVEI  KRTVAAPSVF  IFPPSDEQLK  SGTASVVCLL  NNFYPREAKV  150
QWKVDNALQS  GNSQESVTEQ  DSKDSTYSLS  STLTLSKADY  EKHKVYACEV  200
THQGLSSPVT  KSFNRGEC                                       218
```

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N296：糖鎖結合；H 鎖 K446：部分的プロセシング
H 鎖 C134 – L 鎖 C218，H 鎖 C222 – H 鎖 C222，H 鎖 C223 – H 鎖 C223，H 鎖 C226 – H 鎖 C226，H 鎖 C229 – H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造





$C_{6488}H_{10008}N_{1744}O_{2016}S_{52}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖　$C_{2195}H_{3373}N_{581}O_{668}S_{20}$
L 鎖　$C_{1049}H_{1637}N_{291}O_{340}S_{6}$

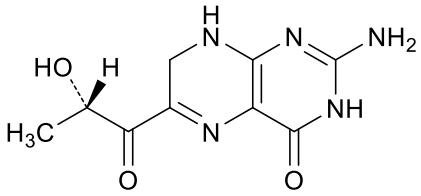
シベプレンリマブは，遺伝子組換え抗 APRIL（a proliferation-inducing ligand）モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG2 に由来する．シベプレンリマブは，CHO 細胞により産生される．シベプレンリマブは，446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Sibeprenlimab is a recombinant anti-APRIL (a proliferation-inducing ligand) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG2. Sibeprenlimab is produced in CHO cells. Sibeprenlimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

登録番号 305-6-B17

JAN（日本名）：セピアプテリン

JAN（英　名）：Sepiapterin



$C_9H_{11}N_5O_3$

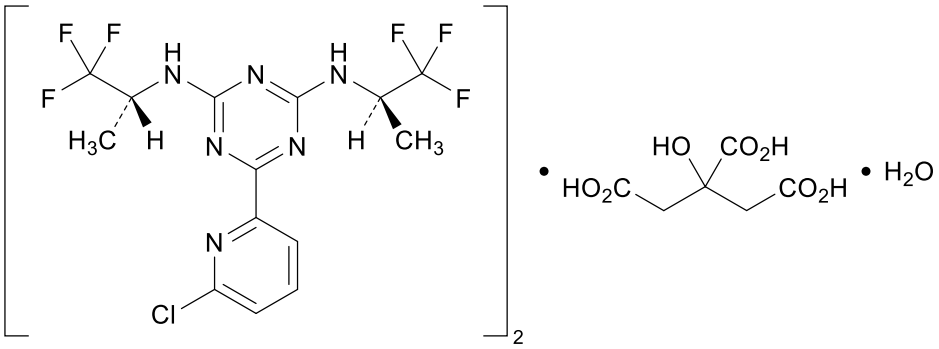
2-アミノ-6-[(2*S*)-2-ヒドロキシプロパノイル]-7,8-ジヒドロプテリジン-4(3*H*)-オン

2-Amino-6-[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]-7,8-dihydropteridin-4(3*H*)-one

登録番号 305-7-B1

JAN（日本名）：ボラシデニブ　クエン酸水和物

JAN（英　名）：Vorasidenib Citric Acid Hydrate



$(C_{14}H_{13}ClF_6N_6)_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$

6-(6-クロロピリジン-2-イル)-N^2,N^4-ビス[(2*R*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン　ヘミクエン酸　ヘミ水和物

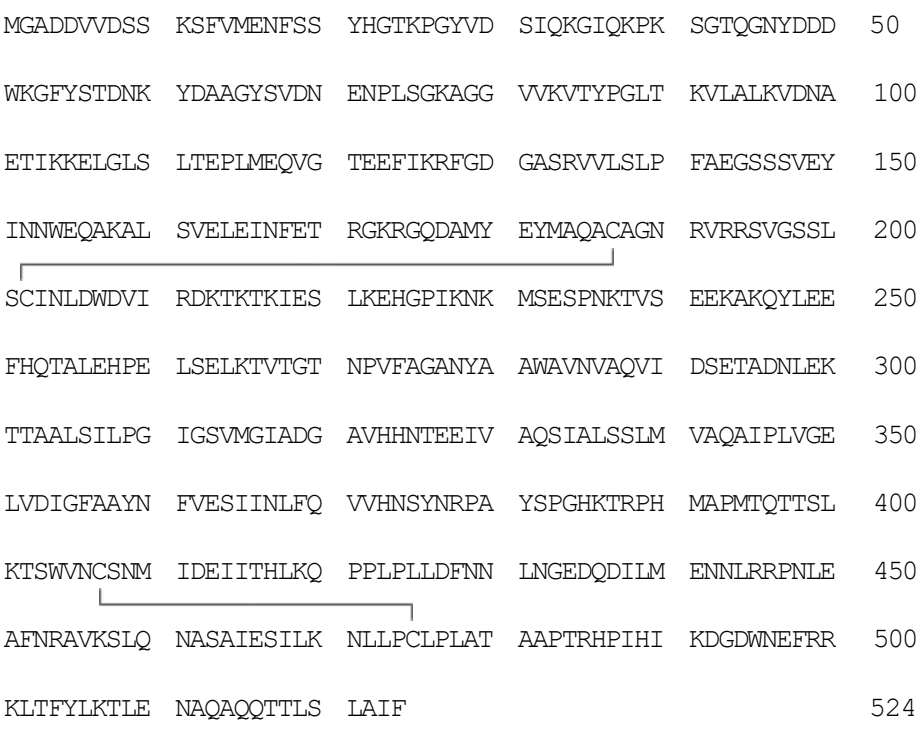
6-(6-Chloropyridin-2-yl)-N^2,N^4-bis[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine hemicitric acid hemihydrate

登録番号 305-7-B2

JAN（日本名）：タグラキソフスプ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Tagraxofusp (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



$C_{2553}H_{4022}N_{692}O_{798}S_{16}$

タグラキソフスプは，N 末端がメチオニル化された遺伝子組換え融合タンパク質であり，2～389 番目，390～391 番目及び 392～524 番目は，それぞれジフテリア毒素の 33～420 番目のアミノ酸残基，リンカー及びヒトインターロイキン-3 に相当する．タグラキソフスプは，*Escherichia coli* により産生される．タグラキソフスプは，524 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

Tagraxofusp is a recombinant N-terminal methionylated fusion protein, whose amino acid residues at positions 2 – 389, 390 – 391, and 392 – 524 correspond to amino acid residues at positions 33 – 420 of diphtheria toxin, a linker, and human interleukin-3, respectively. Tagraxofusp is produced in *Escherichia coli*. Tagraxofusp is a protein consisting of 524 amino acid residues.

登録番号 305-7-B4

JAN（日本名）：レチファンリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Retifanlimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEWIGV   50
IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH  100
YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD  150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY  200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL  250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR  300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL  350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD  400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG       445
```

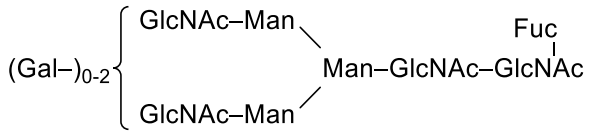
L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QQKPGQPPKL   50
LIHAASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY  100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV  150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV  200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                     218
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N296：糖鎖結合

H 鎖 C133 – L 鎖 C218，H 鎖 C225 – H 鎖 C225，H 鎖 C228 – H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6456}H_{9934}N_{1702}O_{2032}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2188}H_{3361}N_{573}O_{677}S_{16}$

L 鎖　$C_{1040}H_{1610}N_{278}O_{339}S_{7}$

レチファンリマブは，遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG4 に由来する．H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S227P）され，C 末端の K446

は除去されている．レチファンリマブは，CHO 細胞により産生される．レチファンリマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Retifanlimab is a recombinant anti-PD-1 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residue is substituted at 1 position (S227P), and K446 at the C-terminus is deleted. Retifanlimab is produced in CHO cells. Retifanlimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 91

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 91

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 91

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

abefolastatum tesaroxetanum

abefolastat tesaroxetan

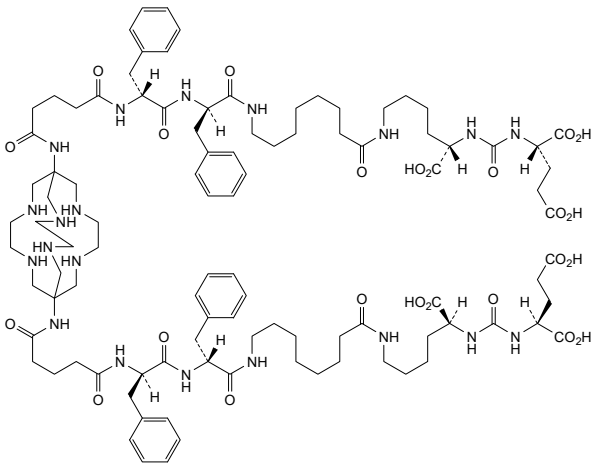
(3*S*,3'*S*,7*S*,7'*S*,23*R*,23'*R*,26*R*,26'*R*)-32,32'-[(3,6,10,13,16,19-hexaazabicyclo[6.6.6]icosane-1,8-diyl)bis(azanediyl)]bis(23,26-dibenzyl-5,13,22,25,28,32-hexaoxo-4,6,12,21,24,27-hexaazadotriacontane-1,3,7-tricarboxylic) acid

abéfolastat tésaroxétan

acide (3*S*,3'*S*,7*S*,7'*S*,23*R*,23'*R*,26*R*,26'*R*)-32,32'-[(3,6,10,13,16,19-hexaazabicyclo[6.6.6]icosane-1,8-diyl)bis(azanediyl)]bis(23,26-dibencil-5,13,22,25,28,32-hexaoxo-4,6,12,21,24,27-hexaazadotriacontano-1,3,7-tricarboxílico)

abefolastat tesaroxetán

$C_{100}H_{150}N_{20}O_{24}$



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada: anti-RABV glycoprotein G epitope III (H)

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFG SYGMHWVRQA PGKGLEWVAT  50
ISYDGSIKDY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKGD 100
RTGNLDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPCREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SGDSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera: anti-RABV glycoprotein G epitope III (L')

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQNIR NALNWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ASTRQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ NSEFPPTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada: anti-RABV glycoprotein G epitope I (H")

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTYS GYTINWVRQA PGQGLEWMGG  50
IIPIFGTANY AQRFQGRLTI TADESTSTAY MELSSLRSDD TAVYFCAREN 100
LDNSGTYYYF SGWFDPWGQG TLVTVSSGGG GSGGGGSGGG GSQSALTQPR 150
SVSGSPGQSV TISCTGTSSD LGGYDFVSWY QQHPGKAPKL MIYDATKRPS 200
GVPDRFSGSK SGNTASLTIS GLQAEDEADY YCCSYAGDYT PGVVFGGGTK 250
LTVLASEPKS SDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV 300
TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL 350
HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVC TLPPSREEMT 400
KNQVSLSCAV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLVSK 450
LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK              488
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 164"-232" 302"-362" 408"-466"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 221-214'
Inter-H-H (h 8, h 11) 227-267" 230-270"
Inter-H-H (CH3 C10-C5)* 355-390"
*variants G1v74 (CH3 C10) and G1v75 (CH3 C5) creating an additional inter-H-H disulfide bond

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84 4: 298, 338"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal
H CHS K2: 448, 488"

sipavibartum #

sipavibart — immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) protein, receptor binding domain (RBD)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain *Homo sapiens* (1-455) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (90.9%) L123>T (120), CDR-IMGT [8.8.18] (26-33.51-58.97-114)) (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 CH1 R120, CH3 E12, M14, IGHG1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116, IGHG1v21 CH2 Y15.1, T16, E18 (CH1 R120 (222) (126-223), hinge 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), M15.1>Y (260), S16>T (262), T18>E (264), P116>S (339) (239-348), CH3 E12 (364), M14 (366) (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfide with lambda light chain *Homo sapiens* (1'-215') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-8*04 (94.8%) -IGLJ2*01 (100%), CDR-IMGT [9.3.9] (26-34.52-54.91-99)) (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')]; dimer (234-234":237-237")-bisdisulfide, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, derived from the cell line CHO-K1, glycoform alfa

sipavibart — immunoglobuline G1-lambda, anti-[domaine de liaison au récepteur (RBD) de la glycoprotéine spike (S) du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2)], anticorps monoclonal *Homo sapiens*;
chaîne lourde gamma1 *Homo sapiens* (1-455) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (90.9%) L123 >T (120), CDR-IMGT [8.8.18] (26-33.51-58.97-114)) (1-125) -*Homo sapiens*

IGHG1*03, G1m3, nG1m1 CH1 R120, CH3 E12, M14, IGHG1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116, IGHG1v21 CH2 Y15.1, T16, E18 (CH1 R120 (222) (126-223), charnière 1-15 (224-238), CH2L1.3>F (242), L1.2>E (243), M15.1>Y (260), S16>T (262), T18>E (264), P116>S (339) (239-348), CH3 E12 (364), M14 (366) (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda *Homo sapiens* (1'-215') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-8*04 (94.8%) -IGLJ2*01 (100%), CDR-IMGT [9.3.9] (26-34.52-54.91-99)) (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%)(110'-215')]; dimère (234-234":237-237")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), dérivant de la lignée cellulaire CHO-K1, glycoforme alfa

sipavibart

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[dominio de unión al receptor (RBD) de la glicoproteína spike (S) del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)], anticuerpo monoclonal *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 *Homo sapiens* (1-455) [VH (*Homo sapiens* IGHV3-9*01 (94.9%) -(IGHD) -IGHJ1*01 (90.9%) L123>T (120), CDR-IMGT [8.8.18] (26-33.51-58.97-114)) (1-125) -*Homo sapiens* IGHG1*03, G1m3, nG1m1 CH1 R120, CH3 E12, M14, IGHG1v39 CH2 F1.3, E1.2, S116, IGHG1v21 CH2 Y15.1, T16, E18 (CH1 R120 (222) (126-223), bisagra 1-15 (224-238), CH2 L1.3>F (242), L1.2>E (243), M15.1>Y (260), S16>T (262), T18>E (264), P116>S (339) (239-348), CH3 E12 (364), M14 (366) (349-453), CHS (454-455)) (126-455)], (228-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda *Homo sapiens* (1'-215') [V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV2-8*04 (94.8%) -IGLJ2*01 (100%), CDR-IMGT [9.3.9] (26-34.52-54.91-99)) (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC2*01 (100%) (110'-215')]; dímero (234-234":237-237")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hámster chino (CHO), línea celular derivada de CHO-K1, forma glicosilada alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFPFD DYAIHWVRLA PGKGLEWVSS   50
ISWDSGSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGA  100
FPGYSSGWYY GLEVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL  150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS  200
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL  250
FPPKPKDTLY ITREPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR  300
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPASI EKTISKAKGQ  350
PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK  400
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS  450
LSPGK                                                   455
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVVTQPPSA SGSLGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI   50
FEVSKRPSGV PDRFSGSKSG NTASLTVSGL QAEDEADYYC SSYAGNKGVF  100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA  150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH  200
EGSTVEKTVA PTECS                                        215
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	152-208	269-329	375-433
	22"-96"	152"-208"	269"-329"	375"-433"
Intra-L (C23-C104)	22'-90'	137'-196'		
	22'"-90'"	137'"-196'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	228-214'	228"-214'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	234-234"	237-237"		

N-terminal glutaminyl cyclization / Cyclisation du glutaminyle N-terminal / Ciclación del glutaminilo N-terminal
Q > pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl) / pyroglutamyle (pE, 5-oxoprolyle) / piroglutamilo (pE, 5-oxoprolilo)
L VL Q1: 1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4: 305, 305"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

C-terminal lysine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal
H CHS K2: 455, 455"

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

AZD3152

版番号：■

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
AZD3152

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

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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（γ1 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。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、シパビバルト（遺伝子組換え）300mg 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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>カビゲイル注射液 300 mg
有効成分含量：300 mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>概略の致死量：静脈内及び筋肉内投与共に急性毒性は認められず、＞150 mg/kg である。
反復投与毒性 [a]
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
(投与頻度)</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>3 週間
(1 回/週)</td><td>雄雌</td><td>静脈内及び筋肉内</td><td>静脈内：
0、150
筋肉内：
0、150</td><td>静脈内及び筋肉内：
150</td><td>特記なし</td></tr>
</table>
[a]: GLP 適用</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常を含む）
SUPERNOVA 試験：本剤群 1671 例中 123 例（7.4%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>疲労</td><td>20 例</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>16 例</td></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>15 例</td></tr>
<tr><td>注射部位内出血</td><td>12 例</td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>10 例</td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入</td></tr>
</table>

（別紙）

シパビバルトのアミノ酸配列及びジスルフィド結合、並びに主な糖鎖の推定構造を図 1 及び図 2 に示す。

図 1　　アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

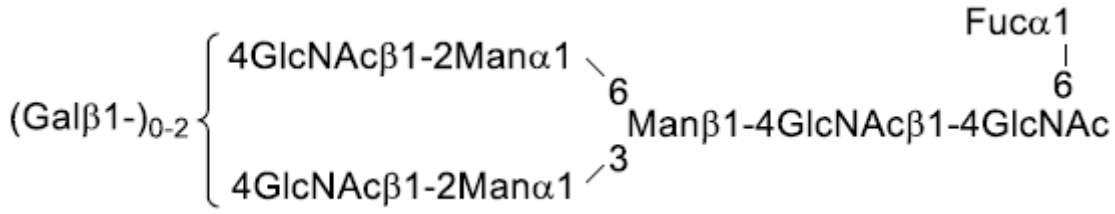
EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFPFD DYAIHWVRLA PGKGLEWVSS
ISWDSGSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGA
FPGYSSGWYY GLEVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EFEGGPSVFL
FPPKPKDTLY ITREPEVTCV VVDVSHEDPE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

L 鎖

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

H 鎖 E1，L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N305：糖鎖結合；H 鎖 K455：部分的プロセシング
H 鎖 C228 – L 鎖 C214，H 鎖 C234 – H 鎖 C234，H 鎖 C237 – H 鎖 C237：ジスルフィド結合

図 2　　主な糖鎖の推定構造



別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	シパビバルト（遺伝子組換え）
販売名：	カビゲイル注射液 300mg
申請者：	アストラゼネカ株式会社
効能・効果：	SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制
用法・用量：	通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、シパビバルト（遺伝子組換え）300mg 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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	シパビバルト原薬の製造に使用する MCB 及び WCB は CHO-K1 細胞株より樹立した。 MCB 及び WCB の外来性感染性物質に関する試験を実施し、細菌、真菌、マイコプラズマ及びウイルスに汚染されていないことを確認したものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙 2 参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

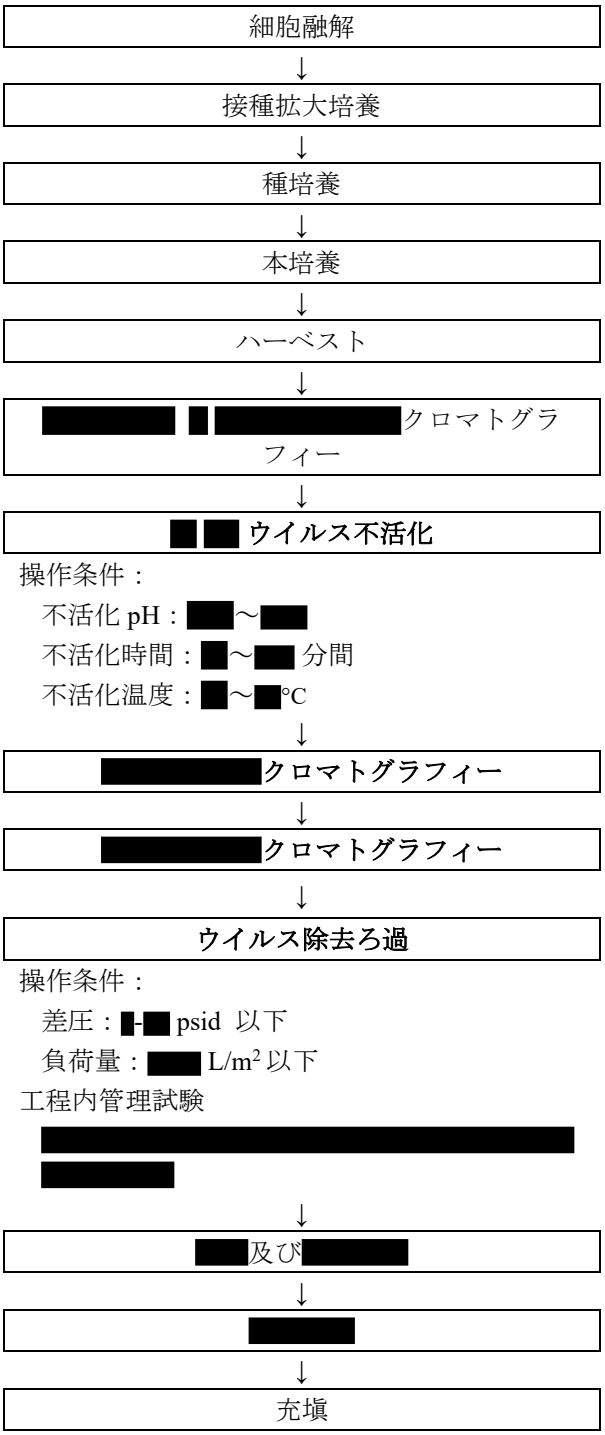
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙１：原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の流れ図を図 1 に示す。ウイルスの不活化及び除去処理は太字で示す。

図 1　　シパビバルト原薬の製造工程の流れ図



別紙２：ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスクリアランス試験結果の概要並びに各ウイルスの対数減少値（LRV）を表 1 に示す。

表 1　　シパビバルト原薬の製造工程のウイルスクリアランス試験の結果 (LRV ± 95% CI)

Purification Step	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
[redacted]Treatment	[redacted]			
[redacted] Chromatography				
[redacted] Chromatography				
Virus Filtration				
Cumulative LRV [redacted]				
Cumulative LRV [redacted] [a]	> 24.92	> 23.73	> 16.36	> 9.82

[redacted] = [redacted] Chromatography; [redacted] = [redacted] Chromatography; LRV = log10 reduction value; [redacted]; [redacted] = [redacted] Treatment (virus inactivation)

[a] [redacted].

以上

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
第3部（モジュール3） 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	AstraZeneca	名称	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	AstraZeneca	構造	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	AstraZeneca	一般特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	AstraZeneca	構造その他の特性の解明	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	AstraZeneca	不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.S.4.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	AstraZeneca	標準品又は標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3 製造							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4	AstraZeneca	添加剤の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6 標準品及び標準物質							
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品及び標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1	AstraZeneca	製造施設及び設備	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2	AstraZeneca	外来性感染性物質の安全性評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.3 添加剤							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
モジュール2.3で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	AstraZeneca	EVI5156-0001	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	AstraZeneca	EVI5156-0002	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.3	AstraZeneca	EVI5156-0003	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.4	AstraZeneca	EVI5156-0004	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.5	AstraZeneca	EVI5156-0005	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6	AstraZeneca	EVI5156-0006	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.7	AstraZeneca	EVI5156-0008	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.8	AstraZeneca	EVI5156-0009	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.9	AstraZeneca	EVI5156-0010	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.10	AstraZeneca	EVI5156-0011	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
該当なし							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
4.2.2.1.1	AstraZeneca	LCMSD 1197	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.2 吸収							
該当なし							
4.2.2.3 分布							
該当なし							
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7.1	AstraZeneca	Study MCB5156-PK-0001	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	AstraZeneca	3週間反復投与（IV及びIM）	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	AstraZeneca	正常ヒト組織TCR	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.2	AstraZeneca	ヒト胎児組織TCR	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.3 参考文献							
モジュール2.4及びモジュール2.6で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
第5部（モジュール5）臨床試験報告書							
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	AstraZeneca	AZD8895_CP_ADA_0001 Amendment 1	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.2	AstraZeneca	D7000C00001 Interim Analytical Report V1 Project RYWC	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.3	AstraZeneca	QAOA Interim Bioanalytical Report 2	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.4	AstraZeneca	RYVZ Interim Bioanalytical Report 2	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.5	AstraZeneca	RYVZ2 Interim Bioanalytical Report 2	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.6	AstraZeneca	BAL-22-1247-263.02-IREP Bioanalytical Sample Analysis Interim Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.7	AstraZeneca	BAL-22-1247-264.01-IREP Bioanalytical Sample Analysis Interim Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.8	AstraZeneca	BAL-22-1247-264.02 IREP Main Sentinel	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.9	AstraZeneca	BAL-22-285-278-1 REP Validation Report	―	―	社内資料	―	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.1.4.10	AstraZeneca	BAL-23-1247-421.01 IREP-D7000C00004	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.11	AstraZeneca	Sub-Study BAL-22-1247-263.01-IREP	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.12	AstraZeneca	BAL-22-285-280 REP Validation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.13	AstraZeneca	EUA SUMMARY Viracor SARS-CoV-2 Assay	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.14	AstraZeneca	LCMSF1215 Human Serum PK	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.15	AstraZeneca	AZD3152 Virology Analysis Plan MCBS3152-VAP	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.16	AstraZeneca	MG-SF-VALD-VR1060-000 Validation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.17	AstraZeneca	MG-SF-VALD-VR1096.001 Validation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.18	AstraZeneca	MG-SF-VALD-VR1177.001 Validation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.19	AstraZeneca	MG-SF-VALD-VR1177.002: PhenoSense Anti-SARS CoV-2 Neutralizing Antibody Assay	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.20	AstraZeneca	MG-SF-VALD-VR1283.000 Validation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.1.4.21	AstraZeneca	RPSU2 Validation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	AstraZeneca	D7000C00007試験　治験総括報告書(中間解析1)	2023.07- 継続中	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.1.2	AstraZeneca	D7000C00004試験　治験総括報告書	2023.05- 継続中	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1.3	AstraZeneca	D7000C00007試験　治験総括報告書(中間解析2)	2023.07- 継続中	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	Preliminary AZD3152 Population PK Report	―	―	社内資料	―	有
5.3.3.5.2	AstraZeneca	20[redacted] Final AZD7442 Population PK Report	―	―	社内資料	―	有
5.3.3.5.3	AstraZeneca	20[redacted] Updated AZD7442 Population PK Analysis	―	―	社内資料	―	有
5.3.3.5.4	AstraZeneca	20[redacted] AZD3152 Population PK Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AstraZeneca	D7000C00001試験　治験総括報告書 Main Cohort	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	AstraZeneca	D7000C00001試験　治験総括報告書　D181 Sentinel Safety Cohort	2022.12- 継続中	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.1.3	AstraZeneca	D7000C00001試験　治験総括報告書　D91 Substudy	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当なし							
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.5	AstraZeneca	臨床検査変動図	―	―	社内資料	―	無
5.4 参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							