

注意－特例承認医薬品

2023年5月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
87625

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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
エバシエルト[®]筋注セット
EVUSHELD[®] Intramuscular Injection Set

剤 形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 注意－特例承認医薬品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	エバシエルト [®] 筋注セット： 1バイアル（1.5mL）中 チキサゲビマブ（遺伝子組換え）150mg、 1バイアル（1.5mL）中 シルガビマブ（遺伝子組換え）150mg
一般名	和名：チキサゲビマブ（遺伝子組換え）（JAN）、 シルガビマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Tixagevimab (Genetical Recombination)（JAN）、 Cilgavimab (Genetical Recombination)（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年8月30日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2022年9月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社 供給提携：
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/

本 IF は 2023 年 5 月改訂（第 4 版）の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	66
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	66
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	67
3. 製品の製剤学的特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	68
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 警告内容とその理由	68
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 禁忌内容とその理由	68
6. RMP の概要	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	68
II. 名称に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	68
1. 販売名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	68
2. 一般名	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69
3. 構造式又は示性式	5	7. 相互作用	70
4. 分子式及び分子量	6	8. 副作用	70
5. 化学名（命名法）又は本質	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	10. 過量投与	71
III. 有効成分に関する項目	8	11. 適用上の注意	71
1. 物理化学的性質	8	12. その他の注意	72
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	IX. 非臨床試験に関する項目	73
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	1. 薬理試験	73
IV. 製剤に関する項目	9	2. 毒性試験	73
1. 剤形	9	X. 管理的事項に関する項目	75
2. 製剤の組成	9	1. 規制区分	75
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	2. 有効期間	75
4. 力価	10	3. 包装状態での貯法	75
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	4. 取扱い上の注意	75
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	5. 患者向け資材	75
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	6. 同一成分・同効薬	75
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	7. 国際誕生年月日	75
9. 溶出性	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	75
10. 容器・包装	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	75
11. 別途提供される資材類	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	76
12. その他	11	11. 再審査期間	76
V. 治療に関する項目	12	12. 投薬期間制限に関する情報	76
1. 効能又は効果	12	13. 各種コード	76
2. 効能又は効果に関連する注意	12	14. 保険給付上の注意	76
3. 用法及び用量	12	XI. 文献	77
4. 用法及び用量に関連する注意	14	1. 引用文献	77
5. 臨床成績	15	2. その他の参考文献	79
VI. 薬効薬理に関する項目	50	XII. 参考資料	80
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	50	1. 主な外国での発売状況	80
2. 薬理作用	50	2. 海外における臨床支援情報	82
VII. 薬物動態に関する項目	62	XIII. 備考	85
1. 血中濃度の推移	62	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	85
2. 薬物速度論的パラメータ	64	2. その他の関連資料	85
3. 母集団（ポピュレーション）解析	65		
4. 吸収	65		
5. 分布	65		
6. 代謝	66		
7. 排泄	66		
8. トランスポーターに関する情報	66		

略語表

略語及び専門用語	用語の説明
ACE2	アンギオテンシン変換酵素2 : Angiotensin converting enzyme 2
ADA	抗薬物抗体 : Anti-drug antibody
ADCC	抗体依存性細胞傷害 : Antibody-dependent cellular cytotoxicity
ADCD	抗体依存性補体沈着 : Antibody-dependent complement deposition
ADCP	抗体依存性細胞貪食 : Antibody-dependent cellular phagocytosis
ADE	抗体依存性感染増強 : Antibody-dependent enhancement
ADNKA	抗体依存性NK細胞活性 : Antibody-dependent NK activation
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積 : Area under the serum concentration-time curve
Clq	補体成分1q : Complement component 1q
C _{max}	最高血清中濃度 : Maximum serum concentration
COVID-19	新型コロナウイルス感染症 : Coronavirus disease 2019
EC ₅₀	50%有効濃度 : Half-maximal effective concentration
EIAS	早期投与解析対象集団 : Early intervention analysis set
Fab	抗体結合性フラグメント : Antibody-binding fragment
FAS	最大の解析対象集団 : Full analysis set
Fc	結晶化フラグメント : Fraction crystallizable
FcRn	胎児性Fc受容体 : Neonatal Fc receptor
Fc γ R	Fc γ 受容体 : Fc gamma receptor
FPAS	最大の曝露前解析対象集団 : Full pre-exposure analysis set
GMFR	幾何平均上昇倍率 : Geometric mean fold rise
GMT	幾何平均抗体価 : Geometric mean titer
IC ₅₀	50%阻害濃度 : Half-maximal inhibitory concentration
IgG	免疫グロブリンG : Immunoglobulin G
mAb	モノクローナル抗体 : Monoclonal antibody
mFAS	修正FAS : Modified full analysis set
MedDRA	国際医薬用語集 : Medical Dictionary for Regulatory Activities
PDB	蛋白質構造データバンク : Protein Data Bank
RBD	受容体結合ドメイン : Receptor binding domain
RNA	リボ核酸 : Ribonucleic acid
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

略語及び専門用語	用語の説明
SARS	重症急性呼吸器症候群 : Severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SNAS	血清反応陰性解析対象集団 : Seronegative analysis set
TM	Fc受容体及びC1qの結合を低下させる免疫グロブリン重鎖のアミノ酸置換 (L234F/L235E/P331S) : L234F/L235E/P331S substitutions in the immunoglobulin heavy chain to reduce Fc receptor and C1q binding
T_{max}	最高血清中濃度到達時間 : Time to maximum serum concentration
WT	野生型 : Wild type
YTE	FcRn親和性を高めて抗体の半減期を延長する免疫グロブリン重鎖のアミノ酸置換 (M252Y/S254T/T256E) : M252Y/S254T/T256E substitutions in the immunoglobulin heavy chain to increase FcRn affinity that results in the increased half-life of an antibody

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) は、2019年12月に初めて報告され、世界中に感染拡大し、2020年3月11日に世界保健機関 (WHO) はパンデミック (世界的大流行) を宣言した。日本国内でも2020年1月より感染者が報告された。COVID-19の予防を目的とした能動免疫獲得のためのワクチン接種は全世界に拡大し、本邦においてもワクチン接種が進む一方で、免疫機能の低下等の理由からワクチンの効果が不十分と考えられる集団及びワクチンやその成分に対する重度の副反応の既往歴によりワクチン接種が推奨されない集団に対して、COVID-19感染リスク及び重症化リスクの両側面からワクチン以外の更なる予防の選択肢が必要である。また、COVID-19の治療においては、軽症及び中等症のCOVID-19の重症化を防ぎ、入院を減らすことは依然として重要な臨床上のニーズである。

エバシエルド®筋注セット (以下、本剤) は、COVID-19の治療及び予防 (発症抑制) を目的に開発された、2種類の新規モノクローナル抗体 (チキサゲビマブ及びシルガビマブ) の併用投与薬である。本剤は、米ヴァンダービルト大学メディカルセンターにより発見され、2020年6月にアストラゼネカにライセンス供与された。チキサゲビマブ及びシルガビマブは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン内の2つの異なるエピトープに各々結合することで、SARS-CoV-2を中和し、SARS-CoV-2感染を阻害する。また、チキサゲビマブ及びシルガビマブは、Fc領域に半減期を延長させるためのYTE置換、抗体依存性感染増強 (ADE) のリスクを低減するためのTM置換を導入している。

本剤の臨床試験として、軽症及び中等症のSARS-CoV-2による感染症の治療を目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (D8851C00001試験: TACKLE試験) が実施され、SARS-CoV-2による感染症の予防 (発症抑制) を目的としたCOVID-19の曝露前予防に対する海外第Ⅲ相試験 (D8850C00002試験: PROVENT試験)、及びCOVID-19の曝露後予防に対する海外第Ⅲ相試験 (D8850C00003試験: STORM CHASER試験) が実施された。

海外ではCOVID-19の曝露前予防を適応症として2021年12月に米国で緊急使用許可を取得し、2022年3月に欧州で販売承認を取得している。本邦では、これらの国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果、並びに国内第Ⅰ相試験の結果に基づき、2022年6月に製造販売承認申請を行い、2022年8月に「SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制」を効能又は効果として特例承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) チキサゲビマブ及びシルガビマブは、2種類のヒト免疫グロブリン G1 κ モノクローナル抗体であり、SARS-CoV-2 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し、ウイルスの宿主細胞への侵入を阻害することで効果を発揮する。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(2) チキサゲビマブ及びシルガビマブは、Fc 領域に半減期を延長させるための YTE 置換、抗体依存性感染増強 (ADE) のリスクを低減するための TM 置換を導入している。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) チキサゲビマブ及びシルガビマブは、2 剤を混和せずにそれぞれ筋肉内注射を行う。投与部位は左右の臀部とすること。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

(4) SARS-CoV-2 による感染症の症状を有する 18 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TACKLE 試験) において、本剤 600mg (チキサゲビマブ及びシルガビマブ各 300mg) 群ではプラセボ群と比較して、症状発現から7日以内に投与した被験者における COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡の発現リスクが有意に減少した (主要解析における相対リスク減少率:

50.49%、95%信頼区間：14.56%、71.31%、 $p=0.010$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

- (5) SARS-CoV-2 曝露前の18歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PROVENT 試験) において、本剤300mg (チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mg) 群ではプラセボ群と比較して、RT-PCR 検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現リスクが有意に減少した (主要解析における相対リスク減少率:76.73%、95%信頼区間：46.05%、89.96%、 $p<0.001$ 、ポアソン回帰モデル)。

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

- (6) 重大な副作用として、重篤な過敏症 (頻度不明) があらわれることがある。
主な副作用として注射部位反応 (発現頻度 1%以上)、発疹・蕁麻疹や注射に伴う反応 (発現頻度 1%未満) が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2023年5月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
・アナフィラキシー等の重篤な過敏症	・心血管系事象	該当なし								
有効性に関する検討事項										
該当なし										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> <tr> <td>通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画	通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画	該当なし	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> <tr> <td>通常 of リスク最小化活動の概要： ・電子添文による情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 ・該当なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画	通常 of リスク最小化活動の概要： ・電子添文による情報提供	追加のリスク最小化活動 ・該当なし
医薬品安全性監視計画										
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）										
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画										
該当なし										
リスク最小化計画										
通常 of リスク最小化活動の概要： ・電子添文による情報提供										
追加のリスク最小化活動 ・該当なし										

(2023年5月時点)

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エバシールド[®]筋注セット

(2) 洋名

EVUSHELD[®] Intramuscular Injection Set

(3) 名称の由来

“SHIELD for EVERYONE” に由来する

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

チキサゲビマブ (遺伝子組換え) (JAN)

シルガビマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tixagevimab (Genetical Recombination) (JAN)

tixagevimab (INN)

Cilgavimab (Genetical Recombination) (JAN)

cilgavimab (INN)

(3) ステム

抗ウイルスモノクローナル抗体：-vimab

3. 構造式又は示性式

[チキサゲビマブ]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ HYGSSRGWTF
GQGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPBREAKVQW
KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSLST LTLSKADYEK HKVYACEVTH
QGLSSPVTKS FNRGEC
  
```

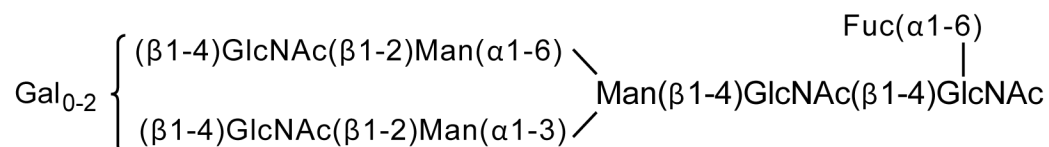
H鎖

```

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

H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N303 : 糖鎖結合 ; H鎖 K453 : 部分的プロセッシング
L鎖 C216 - H鎖 C226, H鎖 C232 - H鎖 C232, H鎖 C235 - H鎖 C235 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



[シルガビマブ]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

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

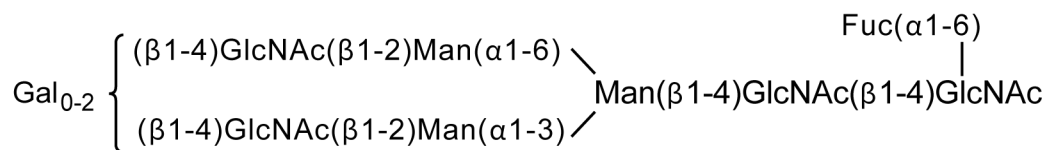
H 鎖

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

H 鎖 N311 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K461 : 部分的プロセッシング

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

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

[チキサゲビマブ]

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

分子量 : 約149,000

[シルガビマブ]

分子式 : C₆₆₂₆H₁₀₂₁₈N₁₇₅₀O₂₀₇₈S₄₄ (タンパク質部分, 4本鎖)

分子量 : 約152,000

5. 化学名（命名法）又は本質

[チキサゲビマブ]

チキサゲビマブは、遺伝子組換え抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H鎖の240、241、258、260、262及び337番目のアミノ酸残基は、それぞれPhe、Glu、Tyr、Thr、Glu及びSerに置換されている。チキサゲビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。チキサゲビマブは、461個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

[シルガビマブ]

シルガビマブは、遺伝子組換え抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H鎖の248、249、266、268、270及び345番目のアミノ酸残基は、それぞれPhe、Glu、Tyr、Thr、Glu及びSerに置換されている。シルガビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。シルガビマブは、461個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約152,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード：AZD7442

AZD8895（チキサゲビマブ）、AZD1061（シルガビマブ）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

チキサゲビマブ：無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液

シルガビマブ：無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

チキサゲビマブ：pH：5.5～6.5

シルガビマブ：pH：5.5～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	—	—	ポリエチレン製バッグ	12ヵ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン製バッグ	6ヵ月	凝集物の増加が認められた
苛酷試験	40℃	75%RH	—	ポリエチレン製バッグ	3ヵ月	

試験項目：性状、定量法（タンパク質含量）、pH、純度試験、生物活性等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

チキサゲビマブ

確認試験：ペプチドマップ

定量法（タンパク質含量）：紫外可視吸光度測定法

シルガビマブ

確認試験：ペプチドマップ

定量法（タンパク質含量）：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
注射剤（バイアル）
- (2) 製剤の外観及び性状
チキサゲビマブ製剤
無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
シルガビマブ製剤
無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性

販売名	エバシエルド筋注セット	
有効成分	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）
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)

- (5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

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

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

- (2) 電解質等の濃度
該当しない
- (3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集物、切断体、酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

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

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	5℃	—	—	バイアル	18 ヶ月	規格内	
					24 ヶ月	規格内	
加速試験	25℃	60%RH	—		6 ヶ月	凝集物の増加が認められた	
苛酷試験	温度及び湿度	40℃	75%RH	—	3 ヶ月		
	光	—	—	曝光	箱入りバイアル(市販包装)	総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：性状、定量法（タンパク質含量）、pH、純度試験、生物活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

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]

<解説>

〈SARS-CoV-2による感染症〉

5.1 TACKLE試験における主な投与経験を踏まえ設定した。

5.2 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体における報告を踏まえ設定した。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

5.3 SARS-CoV-2による感染症の発症抑制に対する第一選択肢はワクチンであり、本剤はその代替ではないことを考慮し、本剤の投与対象は、ワクチンによる効果が不十分と考えられる者、又はワクチンが推奨されない者とするのが適切と判断したことから設定した。

5.4 濃厚接触者における有効性を示すデータは得られていないことから設定した。

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が推奨されることから設定した。

〈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ことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈SARS-CoV-2による感染症〉

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

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

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

(遺伝子組換え)としてそれぞれ300mgを併用により筋肉内注射することもできる。

※本剤はチキサゲビマブ及びシルガビマブの併用投与薬であり、両成分を混和せず逐次投与すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈SARS-CoV-2による感染症〉

TACKLE試験において、本剤600mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各300mg）単回筋肉内投与による軽症及び中等症のCOVID-19に対する本剤の有効性が示された。同試験で本剤の用法・用量として600mg単回筋肉内投与を選択した理由は、発症抑制（予防）の第Ⅲ相試験の用量である300mgと比較して、COVID-19の治療に対してより速やかに最小有効濃度に到達させ、その濃度を投与後少なくとも28日間維持するためであった¹⁾。

TACKLE試験において、COVID-19重症化のリスク因子を有する集団を含む成人被験者における本剤600mg筋肉内投与の忍容性は良好であった。追跡期間の中央値は約84日であった。本剤600mg筋肉内投与時の安全性プロファイルは、COVID-19の発症抑制（予防）を検討する臨床開発プログラムで認められた本剤300mg筋肉内投与時と類似していた。

TACKLE試験の日本人集団において本剤の忍容性は概して良好であった。さらに日本人でCOVID-19重症化のリスク因子を有する部分集団における本剤の安全性プロファイルは、日本人の安全性解析対象集団全体と同様であった。国内第Ⅰ相試験において、本剤600mgの筋肉内投与の忍容性は良好であり、投与後に認められた有害事象はいずれも軽度であった。両試験に参加した日本人例数は限定的であるが、日本人被験者において新たな安全性の問題は特定されなかった²⁾。本剤の12歳以上18歳未満の者への投与に関しては、薬物動態の結果はないものの、本剤の標的分子が外来性の物質であるウイルスのスパイクタンパク質であること、また母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションの結果から、12歳以上かつ体重40kg以上の小児においては、成人と同様の用法及び用量が適応可能と考えられる。（母集団解析については「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照）

上記を踏まえ、COVID-19の治療における本剤の用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300mgを併用により筋肉内注射する。」が適切と判断した。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

海外第Ⅲ相試験（PROVENT試験）において、本剤300mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mg）単回筋肉内投与によるCOVID-19の曝露前予防（発症抑制）に対する本剤の有効性が示された。一方、海外第Ⅲ相試験（STORM CHASER試験）では、本剤300mg単回筋肉内投与によるCOVID-19の曝露後予防（発症抑制）に対して、プラセボ群と比較して統計学的に有意な本剤の有効性は認められなかった。海外第Ⅲ相試験2試験（PROVENT試験、STORM CHASER試験）において、成人被験者における本剤300mg筋肉内注射単回投与の忍容性は良好であった。なお、安全性対象集団における追跡期間の中央値は約6カ月であった。これらの結果から、臨床用法及び用量として本剤300mg筋肉内注射が選択された。

国内第Ⅰ相試験と海外第Ⅰ相試験を比較した結果、日本人と外国人の間で薬物動態及び薬力学プロファイルに明らかな差は認められず、また本剤の有効性及び安全性は民族的要因による影響を受けにくいと判断されたことから、海外第Ⅲ相試験の有効性データは日本人集団において外挿可能であり、本邦における臨床推奨用法及び用量も海外と同様とすることができると考えられる。また、日本人集団における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは、海外と同様に良好であると考えられる。

また、本剤はSARS-CoV-2変異株の流行状況等に応じて、600mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各300mg）の筋肉内注射が可能である。新たなオミクロン株（懸念される変異株）に対する本剤の*in vitro*での中和活性は、従来株に対する中和活性よりも低いと想定されるため、流

行中及び新たに出現する変異株に対する有効用量を決定することを目的として、世界的に優勢となっているオミクロン株の下位系統を用いたモデリングを実施した。目標値をIC₈₀ (IC₅₀×4)、鼻腔液中への分配比を1.8%とし、*in vitro*中和作用に基づく血清中本剤濃度のPKモデリングを行ったところ、本剤600mgを筋肉内投与した場合、血清中本剤濃度の中央値はBA. 4/BA. 5に対するMPC (Minimum Protective Concentration) を投与後6ヵ月間にわたって上回ると予測された³⁾。本剤600mgを筋肉内投与したときの予防効果を検討した臨床試験は実施していないが、レトロスペクティブ研究において600mg筋肉内投与を含む本剤の有効性データが報告されている^{4,5)}。本剤600mg筋肉内投与の安全性はTACKLE試験において検討され、PROVENT試験及びSTORM CHASER試験で本剤300mg筋肉内投与後に認められた安全性プロファイルと概ね一致していた。

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

4. 用法及び用量に関連する注意

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ヵ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ヵ月後に再投与された成績である。[17. 1. 3参照]

<解説>

〈SARS-CoV-2による感染症〉

7.1 TACKLE試験では組入れ時点でCOVID-19症状の持続期間が7日以内の成人患者を対象とした。主要評価項目における主要解析で、症状の発現から7日以内の成人外来患者で本剤投与によりプラセボと比較してCOVID-19の重症化又は理由を問わない死亡の発現リスクの低下が認められた。またSARS-CoV-2感染を阻害する本剤の薬力学的作用を理解するためのウイルス動態モデルによると、活動性COVID-19患者に、ウイルス量がピークに達する前（平均で感染日の約7日後）に本剤600mgを筋肉内投与すると、ピークウイルス量が減少し、ウイルスの消失が早まると予測された。以上を踏まえ、「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」という注意を設定した。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

7.2 本剤の中和活性はSARS-CoV-2変異株により異なることから設定した。

7.3 PKモデリングの結果より、本剤600mgを筋肉内投与した場合、本剤の血清中濃度の中央値が本剤の*in vitro*の中和活性に基づきBA. 2、BA. 3、BA. 4及びBA. 5系統に対して設定した最小予防濃度を6ヵ月にわたって上回ると予測されたことから設定した³⁾。

本剤の再投与時の安全性及び忍容性を検討した海外第Ⅲ相試験（PROVENT試験 sub-study）の中間報告において、本剤300mgの初回投与から10～14ヵ月後に本剤300mgを再投与した際の忍容性が確認された⁶⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験名 実施国	開 発 相	試験デザイン	対象集団 (無作為化 例数)	主な目的	本剤用量 ^{b)} 、投与経路 (各投与例数 ^{c)})
D8850C00001 試験 英国	I	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 単施設	18～55歳 健康被験者 (60例)	安全性 薬物動態 免疫原性 薬力学	300mg 単回筋肉内逐次投与 (10 例) 300mg 単回静脈内逐次投与 (10 例) 1,000mg 単回静脈内逐次投与 (10 例) 3,000mg 単回静脈内逐次投与 (10 例) 3,000mg 単回静脈内同時投与 (10 例) プラセボ (10 例)
D8850C00005 試験 ^{a)} 日本	I	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 単施設	18～55歳 日本人健康 被験者 (40例)	安全性 薬物動態 免疫原性 薬力学	300mg 単回筋肉内逐次投与 (6 例) 600mg 単回筋肉内逐次投与 (6 例) 300mg 単回静脈内同時投与 (12 例) 1,000mg 単回静脈内同時投与 (6 例) プラセボ (10例)
TACKLE 試験 ^{a)} (D8851C00001 試験) アルゼンチン ブラジル チェコ共和国 ドイツ ハンガリー イタリア 日本 メキシコ ポーランド ロシア連邦 スペイン 英国 ウクライナ 米国	III	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	18歳以上 軽症及び中 等症の COVID-19患 者 ^{d)} (910例 [日 本人40例含 む])	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性 薬力学	600mg 単回筋肉内逐次投与 (456 例 [日本人 26 例含む]) プラセボ (454 例 [日本人 14 例含 む])
PROVENT 試験 ^{a)} (D8850C00002 試験) 米国 英国 ベルギー フランス スペイン	III	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	18歳以上 SARS-CoV-2 曝露前の 被験者 ^{e)} (5,254例)	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性 薬力学	300mg 単回筋肉内逐次投与 (3,500 例) プラセボ (1,754 例)
STORM CHASER 試験 ^{a)} (D8850C00003 試験) 米国 英国	III	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	18歳以上 SARS-CoV-2 曝露後の 被験者 ^{f)} (1,131例)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学 バイオ マーカー	300mg 単回筋肉内逐次投与 (756 例) プラセボ (375 例)

2022年4月時点

a) 実施中(無作為化完了)

b) チキサゲビマブとシルガビマブの合計用量であり、総用量の半分のチキサゲビマブとシルガビマブから構成される。

c) 無作為化割付例数

d) 本試験への組入れ前3日以内に採取された試料でSARS-CoV-2分子検査(抗原又は核酸)陽性が確認され、組入

れ時点でCOVID-19症状の持続期間が7日以内（症状の発現日〔症状が最初に認められた日〕を起点）であり、かつDay1前24時間以内に特定の症状が認められた成人外来患者（18歳以上）。被験者の60%以上は、治験実施計画書に定めるCOVID-19の重症化のリスクが高い者とした。

- e) 抗体による受動免疫から恩恵を受けると期待される（能動免疫に対して十分な反応が得られないリスクが高い〔ワクチンへの反応が低い又はワクチンに不耐性である〕者）又はSARS-CoV-2感染リスクが高い（SARS-CoV-2への曝露及びSARS-CoV-2による感染症に対して明らかなリスクがある場所又は状況に置かれる）者。スクリーニング時では、SARS-CoV-2の血清検査が陰性であることを必須とした。
- f) 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者。スクリーニング時では、SARS-CoV-2の血清検査が陰性で、治験薬投与前10日以内にSARS-CoV-2による感染症の症状がないことを必須とした。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 海外第 I 相試験 (D8850C00001試験) ⁷⁾

目 的	本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する
試 験 デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験
対 象	18～55歳の健康被験者、60例
主 な 選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 18～55歳の男性及び女性の健康被験者・ 無作為化前にSARS-CoV-2定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR) の結果が陰性である者
主 な 除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 投与前日又は当日に、37.5℃超の発熱を含む急性疾患がある者・ SARS-CoV-2感染が確認された又は感染の既往がある者・ SARS-CoV-2感染又はSARS-CoV-2による感染症の予防のためのワクチンの接種歴がある、又は追跡期間中に接種する予定がある者・ 試験開始前6ヵ月以内に他のモノクローナル抗体の投与歴がある者
方 法	<p>各コホート内で本剤又はプラセボに10：2の比率で無作為化し、静脈内又は筋肉内単回投与を行った。各コホートの投与量及び投与方法を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none">・ コホート1a：本剤300mg又はプラセボ（チキサゲビマブ150mg又はプラセボ、シルガビマブ150mg又はプラセボの順番で逐次的に2回投与）を臀部に筋肉内注射・ コホート1b：本剤300mg又はプラセボ（チキサゲビマブ150mg又はプラセボ、シルガビマブ150mg又はプラセボの順番で逐次的に2回投与）を点滴静注 （本剤の点滴静注速度：最大20mg/分）・ コホート2：本剤1,000mg又はプラセボ（チキサゲビマブ500mg又はプラセボ、シルガビマブ500mg又はプラセボの順番で逐次的に2回投与）を点滴静注 （本剤の点滴静注速度：最大20mg/分）・ コホート3：本剤3,000mg又はプラセボ（チキサゲビマブ1,500mg又はプラセボ、シルガビマブ1,500mg又はプラセボの順番で逐次的に2回投与）を点滴静注 （本剤の点滴静注速度：最大20mg/分）・ コホート4：本剤3,000mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各1,500mgを同時投与）又はプラセボを点滴液により点滴静注 （本剤静注速度：最大50mg/分） <p>治験薬投与後、被験者をDay361（投与日をDay1とする）までモニタリングし、安全性（有害事象及び重篤な有害事象を含む）の評価及び血液試料の採取（薬物動態及び抗薬物抗体 [ADA] 評価用）を実施した。</p>
主 要 評価項目	安全性 <ul style="list-style-type: none">・ 本剤の単回静脈内／筋肉内投与後の安全性及び忍容性 （有害事象、重篤な有害事象、安全性に関する臨床検査値等）
副 次 評価項目	薬物動態 <ul style="list-style-type: none">・ 本剤単回投与（チキサゲビマブ及びシルガビマブを逐次投与 [別々の注入液] 又は同時投与 [同一の点滴液に混合]）後の血清中薬物動態 免疫原性 <ul style="list-style-type: none">・ 血清中の本剤に対するADA
探 索 的 評価項目	薬物動態 <ul style="list-style-type: none">・ 本剤単回投与後の鼻腔液中濃度の評価 （本剤の鼻腔液中濃度及び分配比） 薬力学

	<p>・本剤の血清中濃度とSARS-CoV-2に対する機能的阻害の関係性 (ウイルス中和抗体価の推移)</p>
解析計画	<p>全てのパラメータ、並びに人口統計学的データ及び被験者の内訳データを一覧にし、要約統計量を用いて記述した。全ての安全性データ(規定外も含む)をデータ一覧に示した。</p> <p>人口統計学的及び基準値のデータ、並びに安全性及び忍容性データをコホート別(本剤の用量又は投与方法、本剤全体及びプラセボ併合)に要約した。また、薬物動態パラメータ(ノンコンパートメント法)をコホート別に要約した。</p>
結果	<p>【被験者背景】</p> <p>本試験では計60例が無作為化された。無作為化された60例(各コホート12例[本剤:10例、プラセボ:2例])全例が治験薬の投与を受け、安全性、薬力学、及び免疫原性の解析対象集団に含まれた。本剤の投与を受けた50例中49例が薬物動態解析対象集団に含まれた(コホート1bの1例は本剤の投与を受けたが、悪性疾患の既往歴により除外基準に該当するため薬物動態解析対象集団から除外)。本剤の投与を受けた被験者の平均年齢は39.4歳であった。また、本剤の投与を受けた被験者の内訳は男性32例(64.0%)、白人34例(68.0%)であった。被験者の人口統計学的特性は、本剤投与例とプラセボ投与例との間で概ね均衡がとれていた。</p> <p>【安全性：主要評価項目】</p> <p>本剤投与例に発現した有害事象は300mg筋肉内投与群の2/10例(20.0%)に3件、300mg静脈内投与群の5/10例(50.0%)に15件、1,000mg静脈内投与群の6/10例(60.0%)に14件、3,000mg静脈内逐次投与群の7/10例(70.0%)に16件、3,000mg静脈内同時投与群の6/10例(60.0%)に10件認められた。プラセボ投与例では、有害事象は計8/10例(80.0%)に14件認められた。いずれかのコホートで2例以上に発現した有害事象は、頭痛、疲労、腹部膨満、腹痛、歯痛及び口腔咽頭痛であった。本剤投与例に発現した治験薬に関連すると判断された有害事象は、300mg筋肉内投与群の記憶障害(1例)、300mg静脈内投与群の振戦、頭痛及びリンパ節炎(各1例)、1,000mg静脈内投与群の疲労及び筋肉痛(各1例)、3,000mg静脈内逐次投与群の頭痛(2例)及び関節痛(1例)、3,000mg静脈内同時投与群の疲労(1例)であった。プラセボ投与例では錯感覚及び頭痛(各1例)であった。</p> <p>死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の中断に至った有害事象として、3,000mg静脈内逐次投与群の1例において2回目の静脈内投与(シルガビマブ投与)開始の約40分後に、関節痛及び頭痛が認められた。投与中断後、有害事象は消失した。他の症状はなく、心電図及びバイタルは正常であった。被験者を評価した後、再投与を行ったが、有害事象の再発はなかった。</p> <p>血液学的検査値及び血液生化学検査値の平均値の推移又は正常値から高値/低値への変動について、コホート間で明らかな差は認められなかった。</p> <p>バイタルサイン及び心電図パラメータの平均値について、コホート間で明らかな差は認められなかった。</p> <p>【薬物動態：副次評価項目】</p> <p>「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照</p> <p>【免疫原性：副次評価項目】</p> <p>本試験では本剤に対するADA陽性(チキサゲビマブ又はシルガビマブに対するADA陽性)は、本剤投与例50例中7例に認められた。</p> <p>チキサゲビマブに対するADA陽性は、本剤投与例50例中1例に認められた。当該被験</p>

者は300mg筋肉内投与群であり、Day361のみでADA陽性を示し、その他の評価時点ではいずれも陰性であった。ADA抗体価は低く、検出限界値（80）であった。シルガビマブに対するADA陽性は、本剤投与例50例中7例に認められ、内訳は300mg筋肉内投与群で4例（チキサゲビマブに対するADA陽性を示した1例の被験者を含む）、300mg静脈内投与群で3例であった。これらの7例はいずれもDay361のみでADA陽性を示し、その他の評価時点ではいずれも陰性であった。ADA抗体価はいずれも低く、陽性の境界値（40以下）であるか、検出限界値（40）に近い値であった。プラセボ投与例では、ADA陽性を示した被験者は認められなかった。

【薬物動態：探索的評価項目】

「VII. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照

【薬力学：探索的評価項目】

SARS-CoV-2に対する中和抗体価は、バリデートされた実ウイルス中和分析法を用いて測定した。なお、ベースライン（Day1）において中和抗体が検出された被験者は見られなかったが、ベースラインに対する本剤投与後の変化率を算出するため、定量下限未満の値は定量下限の1/2の値（10）に置き換えた。

プラセボを投与された被験者における中和抗体価は、全ての測定時点で定量下限未満であった。本剤を投与された全50例において、Day8にベースラインの4倍を上回る中和抗体価の上昇が認められ、Day271まで持続した。また、95%の被験者でベースラインの4倍を上回る中和抗体価の上昇がDay361まで持続した（300mgを筋肉内又は静脈内投与された各1例はこの基準を満たさなかった）。これらの結果は、本剤について期待される薬力学的活性と一貫するものであり、検討した用量範囲において用量依存性が示された。また、本剤300mg筋肉内投与群又は300mg静脈内投与群における幾何平均抗体価（GMT）は、COVID-19患者28例から得られた回復期血漿におけるGMT（30.8）と比較して、Day91で約17～25倍、Day151で約9～14倍、Day271で約3～5倍、並びにDay361で約2.5～3倍高値を示した。

注) 承認外の用法及び用量を含む（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

② 国内第1相試験 (D8850C00005試験)⁸⁾

目的	本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験
対象	18～55歳の日本人健康被験者、40例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18～55歳の日本人男性及び女性の健康被験者 ・無作為化前にSARS-CoV-2定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR) 及び血清検査の両者の結果が陰性である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・無作為化時点で37.5℃超の発熱がある者 ・SARS又はMERS (中東呼吸器症候群) の感染歴がある者 ・Day1 (投与日をDay1とする) の7日前以内に何らかの薬物療法を受けた者
方法	<p>各コホート内で被験者を本剤又はプラセボに6：2の比率で無作為化し、各被験者に本剤又はプラセボを単回投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1：本剤300mg又はプラセボ (チキサゲビマブ150mg又はプラセボ、シルガビマブ150mg又はプラセボの順番で逐次的に2回投与) を臀部に筋肉内注射 ・コホート2：本剤600mg又はプラセボ (チキサゲビマブ300mg又はプラセボ、シルガビマブ300mg又はプラセボの順番で逐次的に2回投与) を臀部に筋肉内注射 ・コホート3 (2つのサブコホートを含む)：本剤300mg (チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mgを20mg/分の速度で同時投与) 又はプラセボを点滴静注 ・コホート4：本剤1,000mg (チキサゲビマブ及びシルガビマブ各500mgを40mg/分の速度で同時投与) 又はプラセボを点滴静注 <p>治験薬投与後からDay361まで、被験者の安全性をモニタリングする。このモニタリングには、有害事象及び重篤な有害事象の記録、並びに薬物動態、薬力学、及び抗薬物抗体 (ADA) 評価用の血液試料の採取等が含まれた。</p>
主要評価項目	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の単回静脈内/筋肉内投与後の安全性及び忍容性 (有害事象、重篤な有害事象、安全性に関する臨床検査値等) <p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の単回静脈内/筋肉内投与後の血清中薬物動態
副次評価項目	<p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清中の本剤に対するADA <p>薬力学</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清中のSARS-CoV-2に対する中和活性
解析計画	<p>全てのパラメータ並びに人口統計学的データ及び被験者の内訳データを一覧にし、要約統計量を用いて記述した。全ての安全性データ (規定外も含む) をデータ一覧に示した。</p> <p>人口統計学的及び基準値のデータ、並びに安全性及び忍容性データをコホート別 (本剤の用量又は投与経路、本剤全体及びプラセボ併合) に要約した。また、薬物動態パラメータ (ノンコンパートメント法) をコホート別に要約した。</p> <p>本試験の主要解析時点における中間データを提示する。主要解析では、各被験者がDay31の来院を完了した時点における全コホートのデータを評価した。</p>
結果	<p>【被験者背景】</p> <p>本試験の主要解析時点 (データカットオフ日：全コホートでDay31) において、計117例が登録され、40例が無作為化された。本剤に割り付けられた被験者は300mg筋肉内投与群で6例、600mg筋肉内投与群で6例、300mg静脈内投与群で12例、1,000mg静脈内投与群で6例であり、プラセボ群に割り付けられた被験者は計10例であっ</p>

た。
 治験薬を投与された40例全例が安全性解析対象集団、薬力学解析対象集団、及び免疫原性解析対象集団に含まれた。本剤の投与を受けた30例全例が薬物動態解析対象集団に含まれた。

【安全性：主要評価項目】

有害事象は本剤300mg筋肉内投与群で1例（頭痛）、本剤300mg静脈内投与群で1例（頭痛）、プラセボ群で1例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象は、本剤300mg筋肉内投与群で認められた頭痛のみであった。死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 / 基本語	プラセボ群 (N=10)	本剤300mg 筋肉内投与群 (N=6)	本剤600mg 筋肉内投与群 (N=6)	本剤300mg 静脈内投与群 (N=12)	本剤1,000mg 静脈内投与群 (N=6)	本剤群全体 (N=30)
有害事象	1	1	0	1	0	2
神経系障害	0	1	0	1	0	2
頭痛	0	1	0	1	0	2
臨床検査	1	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	0	0	0	0

MedDRA version 24.0

各基本語を1件以上発現した例数を集計した（同一事象を2件以上発現した場合は1回のみ集計した）。

【薬物動態：主要評価項目】

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

【免疫原性：副次評価項目】

Day31までにチキサゲビマブ又はシルガビマブに対するADA陽性となった被験者は男性2例であった。本剤600mg筋肉内投与群の1例ではDay8においてチキサゲビマブに対するADAが定性的評価で陽性であり、本剤300mg静脈内投与群（男性）の1例ではベースライン時（投与前）においてチキサゲビマブに対するADAが定性的評価で陽性であったが、これらの2例ではいずれもチキサゲビマブに対するADA抗体価は陰性（最小希釈倍率 [80] 未満）であった。本剤に対するADA発現率（試験期間中に治験薬投与下でADA陽性となった被験者の割合、「ベースライン時に陰性かつ治験薬投与後の抗体価が最小希釈倍率の2倍を上回った被験者」と定義）は、0%（30例中0例）であった。

【薬力学：副次評価項目】

SARS-CoV-2に対する中和抗体価は、ベースライン時、Day8及びDay31にバリデートされた実ウイルス中和分析法を用いて測定した。
 プラセボが投与された被験者では、単回投与後の全ての測定時点で幾何平均抗体価（GMT）は定量下限未満であった。本剤が投与された全30例では、Day8にベースラインの4倍を上回る中和抗体価の上昇が認められ、Day31まで持続した。これらの結果は、下表のとおりであり、検討した用量範囲において用量依存性が示された。

本剤単回投与後の血清中の中和抗体の幾何平均抗体価 (GMT) 及び幾何平均上昇倍率 (GMFR) (薬力学解析対象集団)							
測定 時点		プラセボ群 (N=10)	本剤 300mg 筋肉内 投与群 (N=6)	本剤 600mg 筋肉内 投与群 (N=6)	本剤 300mg 静脈内 投与群 (男性) (N=6)	本剤 300mg 静脈内 投与群 (女性) (N=6)	本剤 1,000mg 静脈内 投与群 (N=6)
ベース ライン時 (Day1)	GMT	10	10	10	10	10	10
	GMT 中央値 [範囲]	10 [10-10]	10 [10-10]	10 [10-10]	10 [10-10]	10 [10-10]	10 [10-10]
Day8	GMT	10	1223.39	2482.67	1468.65	1924.98	6192.10
	GMFR	1	122.34	248.27	146.86	192.50	619.21
	GMT 中央値 [範囲]	10 [10-10]	1306.5 [848- 1694]	2565.5 [1310- 3972]	1673.0 [932- 2128]	2015.5 [1221- 2877]	6102.0 [4440- 7971]
Day31	GMT	10	1419.48	1878.10	1311.91	1453.46	4761.27
	GMFR	1	141.95	187.81	131.19	145.35	476.13
	GMT 中央値 [範囲]	10 [10-10]	1396.0 [1168- 1760]	2077.0 [1031- 2746]	1358.0 [896- 1662]	1388.0 [1033- 2159]	4542.5 [3843- 6532]

定量下限未満の値は定量下限の1/2の値 (10) に置き換えた。

注) 承認外の用法及び用量を含む (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<SARS-CoV-2による感染症>

① 国際共同第Ⅲ相試験 (TACKLE 試験 : D8851C00001 試験) ^{2, 9, 10)}

目 的	本剤によるCOVID-19治療の安全性及び有効性を検討する
試 験 デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、国際多施設共同試験
対 象	軽症及び中等症のCOVID-19患者（18歳以上の外来患者）910例（本剤600mg群456例、プラセボ群454例）
主 な 選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 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） WHOのClinical Progression Scale スコア¹¹⁾が>1かつ<4^{a)} 軽症から中等症のCOVID-19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COVID-19の症状^{c)}が1つ以上認められる 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)} <p>a) スコアが>1かつ<4は、非入院かつ症候性の患者が該当¹¹⁾</p> <p>b) 主観的発熱又は発熱感、咳嗽、安静時又は労作時の息切れ又は呼吸困難、咽喉痛、体の痛み又は筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、鼻閉塞又は鼻閉、鼻汁、新たな味覚消失又は嗅覚消失、悪心又は嘔吐、下痢、体温37.8℃/100° F超、新たな錯乱（60歳以上のみ）、食欲不振又は摂食量減少（60歳以上のみ）、酸素投与の必要量の増加（ベースライン時に酸素投与を受けていた場合のみ）</p> <p>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</p> <p>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</p>
主 な 除外基準	<ol style="list-style-type: none"> COVID-19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） 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 COVID-19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
方 法	<p>以下の独立した2コホートのいずれかに被験者を組み入れた。</p> <p>・コホート1（約300例）では、ウイルス学的状態及び免疫学的状態の特徴を明らかにするため、またその状態と臨床転帰との相関性を検討するために、より詳細な検査を実施した。</p> <p>・コホート2（最大約1400例）では、臨床転帰を追跡することとした。</p> <p>無作為化の際は以下の因子により層別化を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 症状発現からの日数（5日以下、5日超） COVID-19の重症化リスク^{a)}（高、低） <p>被験者を本剤600mg又はプラセボに1：1の比率で無作為に割り付け、チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg（合計600mg）を各1回、臀部に3mLずつ筋肉内に逐次投与した。プラセボは生理食塩水を2回に分けて臀部に3mLずつ筋肉内投与した。本試験は単回投与試験である。Day-1にスクリーニングを実施し、スクリーニング後、自己報告に基づくCOVID-19関連症状又は体温測定に基づく発熱の発現から7日以内（症状の発現日〔症状が最初に認められた日〕を起点）に治験薬を投与（Day1）後、28日間は被験者を詳細に追跡調査し、その後、15ヵ月間（～Day457）までは限定的な追跡調査を継続的に実施予定である。</p> <p>a) ベースライン時にCOVID-19の重症化のリスクが高い者の定義：無作為化時点で65歳以上の</p>

	者、65歳未満で次の症状が1つ以上見られる者 [がん、慢性肺疾患又は中等度及び重度の喘息、肥満（体格指数[BMI]が30kg/m ² 超、自己報告された身長及び体重の直近の測定に基づく値でもよい）、高血圧、心血管疾患（脳卒中の既往歴を含む）、糖尿病、慢性腎臓病、慢性肝疾患、免疫抑制状態（固形臓器移植、血液若しくは骨髄移植、免疫不全、HIV感染、コルチコステロイドの使用、又はその他の免疫抑制剤の使用）、鎌状赤血球症、喫煙（現在又は過去）]
主要評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day29までのCOVID-19の重症化^{a)} 又は理由を問わない死亡の複合評価項目 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与後試験終了時まで発現した有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象（アナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応（免疫複合体疾患等）、並びに注射部位反応） <p>a) 少なくとも、肺炎（発熱、咳嗽、頻呼吸、又は呼吸困難、かつ肺浸潤）又は低酸素血症（室内気でSpO₂が90%未満及び／又は重度呼吸窮迫）が認められ、かつWHOのClinical Progression Scaleのスコア¹¹⁾が5以上の場合とした。</p>
重要な副次評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day169までの理由を問わない死亡又はCOVID-19合併症若しくは後遺症による入院^{a)} の複合評価項目 <p>a) 入院とは、病院又は同様の救急医療施設（救急室又はCOVID-19の世界的大流行の期間中に重症COVID-19患者の治療に対応するために一時的に設置された施設を含む）における24時間以上の救急治療と定義した。</p>
その他の副次評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day29までに呼吸不全^{a)} が発現した被験者の割合 ・ Day29までの鼻腔スワブにおけるSARS-CoV-2 RNAの検出（検出可能vs検出不能）、量、及びベースラインからの変化量 ・ Day29までの症状重症度スコアの経時的推移に基づくCOVID-19症状の重症度評価 ・ 治験薬投与開始前に被験者が症状日誌に記録した状態と比較したときのDay29までにおける1つ以上のCOVID-19関連症状の進行 ・ Day29までの通常（COVID-19罹患前）の健康状態へ戻るまでの期間^{b)} <p>a) 機械的換気、ECMO、非侵襲的換気、又はhigh-flow nasal cannula oxygen delivery（最高100%まで加湿・加温された酸素を最大60L/分の流量で供給できる酸素供給システム）を必要とする場合と定義した。</p> <p>b) Day29までの発熱の持続期間。持続最終日は、被験者の報告に基づく症状日誌において、37.8°Cを超える体温が記録された最後の日又は解熱効果が期待できる薬物（アセトアミノフェン又はイブプロフェン等）を服用した最後の日と定義した。</p>
解析計画	<p>有効性主要評価項目の主要解析には主要estimandを用いた。この解析は、修正FAS（mFAS）に含まれる被験者に基づき実施した。</p> <p>有効性主要評価項目の主要解析では、層別因子^{a)} により層別化したCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。相対リスクはMantel-Haenszel法によって推定され、有効性は相対リスク減少率=（1-本剤600mg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として算出した。これはプラセボ群と比較したときの本剤600mg群におけるCOVID-19の重症化又は理由を問わない死亡（イベント）の発現の減少率（%）を表す。また、両側95%信頼区間を示した。イベントがなく、Day29の評価まで試験を継続していなかった被験者は、主要評価項目欠測例として取り扱った。有効性主要評価項目について、第1種の過誤の増加を制御した4つの補助estimandを用いた補助解析を実施した。これらの重要な補助解析及び重要な副次評価項目の解析は階層的多重検定手順に含め、主要評価項目の主要解析が統計的に有意であり、かつ4つの補助estimandについて帰無仮説が棄却されてから、重要な副次評価項目の検定という順序で解析を実施した。</p>

有効性の主要評価項目についての階層的解析手順及び解析対象集団の概要		
統計的カテゴリー	評価項目	解析対象集団
主要 estimand	Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡	mFAS (修正 FAS) 症状発現から 7 日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [≤Day1] に隔離目的で入院していない、FAS の全ての被験者
1 番目の補助 estimand	Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡	EIAS (早期投与解析対象集団) 症状発現から 5 日以内に治験薬投与を受けた、mFAS の全ての被験者
2 番目の補助 estimand	Day4 から Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡	mFAS (修正 FAS) 症状発現から 7 日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [≤Day1] に隔離目的で入院していない、FAS の全ての被験者
3 番目の補助 estimand	Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡	FAS (最大の解析対象集団) 治験実施計画書の遵守及び治験参加の継続にかかわらず、無作為化され、治験薬の投与を受けた全ての被験者。Intention-to-treat の原則に従い、早期中止の有無にかかわらず、無作為化された治験薬に従って被験者を解析する。本試験への参加に関する同意又はアセントを撤回した被験者は、当該被験者の試験終了日まで本集団に含める。
4 番目の補助 estimand	Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡	SNAS (血清反応陰性解析対象集団) ベースライン時に血清反応陰性であった、mFAS の全ての被験者
<p>主要解析の補足として、追跡期間の最初の28日間におけるCOVID-19の重症化又は理由を問わない死亡が発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線を投与群別に作成した。Kaplan-Meier法による累積発現率を示した。層別log-rank検定を行い、曲線間の差を評価した。Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比とその95%信頼区間を求めた。このCoxモデルには、共変量として層別因子^{a)}を含めた。</p> <p>事前に規定した部分集団（症状発現から3日以内、ベースラインの血清学的状態（陽性又は陰性））におけるサブグループ解析を実施した。なお、本試験は部分集団内の投与群間の差を高い検出力で検出するには計画していなかった。名目上のp値を示す。</p> <p>a) 症状発現からの日数（5日以下、5日超）、COVID-19の重症化のリスク（高、低）</p> <p>本試験の主要解析は、43件目の主要評価項目のイベント発現の確認から30日後の2021年8月21日（以下、主要解析のデータカットオフ）に実施した。主要解析のデータカットオフ時点での追跡期間中央値は、本剤600mg群84日、プラセボ群84日であった。</p>		
結 果	<p>【被験者背景】 主要解析のデータカットオフ時点で、910例が無作為化され、903例（本剤600mg群452例、プラセボ群451例）に治験薬が投与された。</p> <p>有効性の主要評価項目の解析に用いた解析対象集団及び各解析対象集団の例数と、人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性を以下に示す。</p>	

解析対象集団（無作為化された全被験者）

	被験者数	
	本剤 600mg 群	プラセボ群
無作為化された全被験者	456	454
FAS（最大の解析対象集団）	452	451
mFAS（修正 FAS）	413	421
EIAS（早期投与解析対象集団）	255	253
SNAS（血清反応陰性解析対象集団）	353	351

FAS：治験実施計画書の遵守及び治験参加の継続にかかわらず、無作為化され、治験薬の投与を受けた全ての被験者

mFAS：症状発現から7日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [≤Day1] に隔離目的で入院していない、FASの全ての被験者

EIAS：症状発現から5日以内に治験薬投与を受けた、mFASの全ての被験者

SNAS：ベースライン時に血清反応陰性であった、mFASの全ての被験者

日本人集団では、無作為化され、治験薬を投与された40例をFAS及び安全性解析対象集団に含めた。FASの40例のうち、9例（本剤600mg群6例、プラセボ群3例）をmFASに含めた。

人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性（FAS）

	本剤600mg群 (N=452)	プラセボ群 (N=451)
年齢（歳）、平均（標準偏差）	46.3 (15.42)	45.9 (14.99)
年齢区分		
18歳以上65歳未満	393 (86.9)	394 (87.4)
65歳以上75歳未満	38 (8.4)	46 (10.2)
75歳以上80歳未満	12 (2.7)	6 (1.3)
80歳以上	9 (2.0)	5 (1.1)
65歳未満	393 (86.9)	394 (87.4)
65歳以上	59 (13.1)	57 (12.6)
性別		
男性	213 (47.1)	235 (52.1)
女性	239 (52.9)	216 (47.9)
人種		
白人	285 (63.1)	274 (60.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	16 (3.5)	20 (4.4)
アジア人	30 (6.6)	21 (4.7)
アメリカインディアン又はアラスカネイティブ ^{a)}	100 (22.1)	115 (25.5)
報告なし	21 (4.6)	21 (4.7)
地域		
米国	64 (14.2)	40 (8.9)
欧州	187 (41.4)	191 (42.4)
中南米	175 (38.7)	206 (45.7)
アジア	26 (5.8)	14 (3.1)

体格指数 (BMI) 区分		
<25kg/m ²	113 (25.0)	126 (27.9)
25-<30kg/m ²	142 (31.4)	130 (28.8)
30-<35kg/m ²	146 (32.3)	114 (25.3)
≥35kg/m ²	49 (10.8)	77 (17.1)
欠測	2 (0.4)	4 (0.9)
症状発現から治験薬投与までの日数、中央値 (四分位範囲)	5.0 (4.0-6.0)	5.0 (4.0-6.0)
症状発現から治験薬投与までの日数 ^{b)}		
5日以下	268 (59.3)	265 (58.8)
5日超	184 (40.7)	186 (41.2)
COVID-19の重症化リスク		
高	404 (89.4)	405 (89.8)
低	48 (10.6)	46 (10.2)
喫煙歴		
喫煙者	100 (22.1)	94 (20.8)
元喫煙者	80 (17.7)	90 (20.0)
非喫煙者	272 (60.2)	267 (59.2)

例数 (%)

a) アメリカインディアンとみなされるメキシコ人を含む

b) 治験薬投与の日-最も早い症状発現日+1

結 果

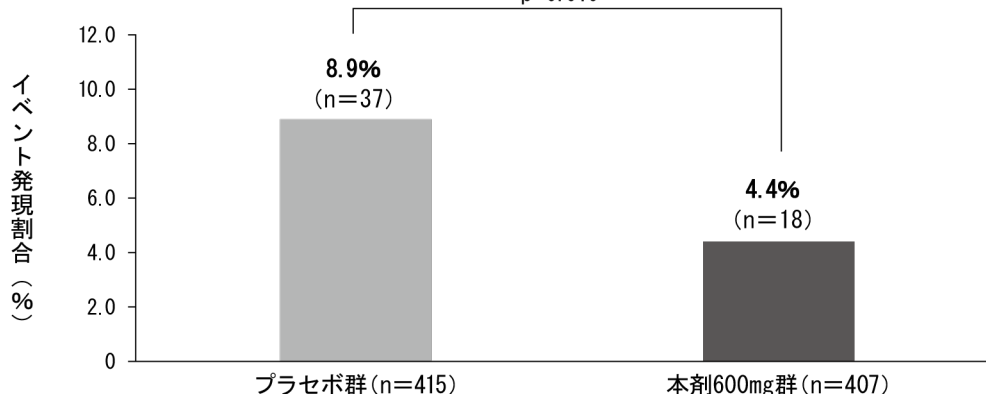
【有効性：主要評価項目】

Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡 (主要解析：主要解析のデータカットオフ時点)

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 Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡 (イベント) の発現割合は、本剤 600mg 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 50.49%であった (95%信頼区間: 14.56, 71.31, p=0.010, Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。mFAS における日本人被験者9例にイベントは認められなかった。

Day29までのCOVID-19の重症化又は理由を問わない死亡 (主要解析)

相対リスク減少率: 50.49% (95%信頼区間: 14.56, 71.31)^{a)}
p=0.010^{b)}



解析対象集団: mFAS (症状発現から7日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [≤Day1] に隔離目的で入院していない、FASの全ての被験者)

- a) 症状発現からの日数（5日以下、5日超）及びCOVID-19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
 b) 有意水準両側5%、症状発現からの日数（5日以下、5日超）及びCOVID-19の重症化リスク（高、低）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

種々の集団における Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡（補助解析：主要解析のデータカットオフ時点）

種々の集団（ベースライン時の入院の状況、血清学的状態、及び症状発現から治験薬投与までの日数に基づく）、又は規定した期間内に発現した COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡（イベント）に関して補助解析を行い、イベントの発現に基づく相対リスク減少率について評価した。補助解析の相対リスク減少率は41.59%~66.93%であった。

種々の集団におけるDay29までのCOVID-19の重症化又は理由を問わない死亡（補助解析）

統計的カテゴリー	評価項目	解析対象集団	発現例数/被験者数 (発現割合)		相対リスク減少率 (%)	95% 信頼区間	p値 ^{a)}
			本剤 600mg群	プラセボ 群			
1番目の補助 estimand	Day29 までの COVID-19の重症 化又は理由を問 わない死亡	EIAS	9/253 (3.6)	27/251 (10.8)	66.93	31.11, 84.12	0.002
2番目の補助 estimand	Day4からDay29 までのCOVID-19 の重症化又は理 由を問わない死 亡	mFAS	12/407 (2.9)	33/415 (8.0)	62.98	29.45, 80.57	0.002
3番目の補助 estimand	Day29 までの COVID-19の重症 化又は理由を問 わない死亡	FAS	24/446 (5.4)	41/444 (9.2)	41.59	5.01, 64.08	0.028
4番目の補助 estimand	Day29 までの COVID-19の重症 化又は理由を問 わない死亡	SNAS	14/347 (4.0)	36/345 (10.4)	61.26	29.67, 78.66	0.001

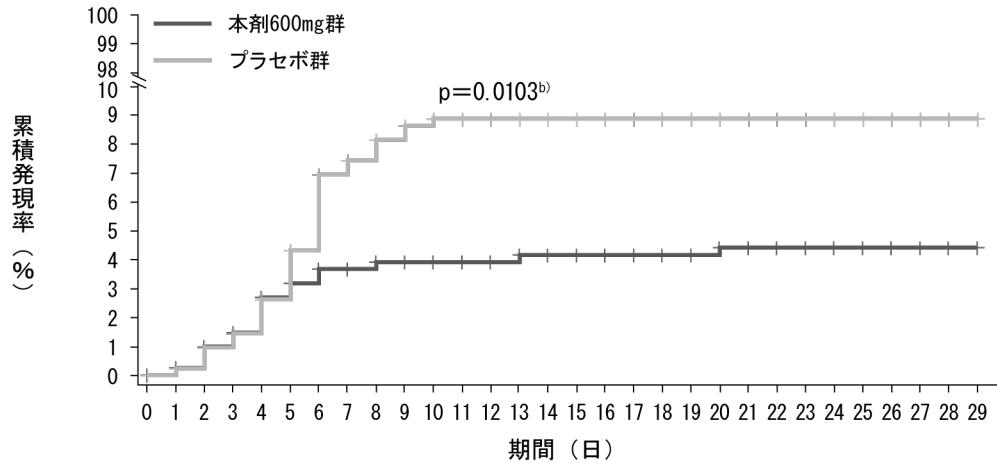
EIAS：症状発現から5日以内に治験薬投与を受けた、mFASの全ての被験者
 mFAS：症状発現から7日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [≤Day1] に隔離目的で入院していない、FASの全ての被験者
 FAS：治験実施計画書の遵守及び治験参加の継続にかかわらず、無作為化され、治験薬の投与を受けた全ての被験者
 SNAS：ベースライン時に血清反応陰性であった、mFASの全ての被験者
 a) 症状発現からの日数（5日以下、5日超）及びCOVID-19の重症化リスク（高、低）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡までの期間（補足的解析：主要解析のデータカットオフ時点）

補足的解析の結果、Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡の発現までの期間について、プラセボ群に対する本剤600mg群のハザード比は0.49であっ

た (95%信頼区間 : 0.28, 0.86、 $p=0.0123$ 、Cox 比例ハザードモデル^{a)})。Kaplan-Meier 曲線 (層別 log-rank 検定) を以下に示す。

Day29までのCOVID-19の重症化又は理由を問わない死亡までの期間のKaplan-Meier曲線 (補足的解析)



Number of participants at risk

本剤600mg群	413	412	409	407	402	399	396	396	394	394	394	394	394	392	392	391	391	390	390	390	389	389	389	389	389	388	386	385	376	0	
プラセボ群	421	420	417	415	410	403	391	389	386	383	381	381	381	381	380	379	379	379	379	378	378	378	377	377	377	377	376	375	370	365	0

解析対象集団 : mFAS (症状発現から7日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [\leq Day1] に隔離目的で入院していない、FASの全ての被験者)

- a) 症状発現からの日数 (5日以下、5日超) 及びCOVID-19の重症化リスク (高、低) を共変量としたCox比例ハザードモデル
- b) 症状発現からの日数 (5日以下、5日超) 及びCOVID-19の重症化リスク (高、低) を層別因子とした層別log-rank検定

COVID-19 症状発現から本剤投与までの期間別の Day29 までの COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡 (主要解析のデータカットオフ時点)

事前に規定した付加的な解析による、プラセボ群と比較した COVID-19 の重症化又は理由を問わない死亡の期間別の相対リスク減少率は、症状発現後 3 日以内に投与を受けた被験者で 88.01%、症状発現後 5 日以内に投与を受けた被験者で 66.93%、症状発現後 7 日以内に投与を受けた被験者で 50.49%であり、症状発現後早期に本剤 600mg を投与された被験者で、最大の治療ベネフィットが認められた。

Day29までのCOVID-19の重症化又は理由を問わない死亡 (症状発現からの日数別)

症状発現からの日数	解析タイプ	発現例数/被験者数 (発現割合)		相対リスク減少率 (%)	95%信頼区間	p値
		本剤600mg群	プラセボ群			
7日以内	主要解析 (mFAS)	18/407 (4.4)	37/415 (8.9)	50.49	14.56, 71.31	0.010 ^{a)}
5日以内	1 番目の補助estimand (EIAS)	9/253 (3.6)	27/251 (10.8)	66.93	31.11, 84.12	0.002 ^{b)}
3日以内	サブグループ解析	1/90 (1.1)	8/84 (9.5)	88.01	9.40, 98.41	0.013 ^{b,c)}

mFAS : 症状発現から7日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [\leq Day1] に隔離目的で入院していない、FASの全ての被験者

EIAS : 症状発現から5日以内に治験薬投与を受けた、mFASの全ての被験者

- a) 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COVID-19の重症化リスク (高、低) を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

- b) COVID-19の重症化リスク（高、低）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定
 c) 名目上のp値

【有効性：重要な副次評価項目】

**Day169 までの理由を問わない死亡又は COVID-19 合併症若しくは後遺症による入院
 (主要解析のデータカットオフ時点)**

Day169 までの理由を問わない死亡又は COVID-19 合併症若しくは後遺症による入院の複合評価項目に関するデータは得られていない。

【有効性：その他の副次評価項目】

Day29 までに呼吸不全が発現した被験者の割合 (主要解析のデータカットオフ時点)

Day29 までに呼吸不全が発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤 600mg 群で低かった (相対リスク減少率=71.86% [95%信頼区間: 0.25, 92.06]、 $p=0.036$ [名目上の p 値]、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

Day29までに呼吸不全が発現した被験者の割合

	本剤600mg群 (N=413)		プラセボ群 (N=421)		相対リスク減少率(%) 95%信頼区間	p値
	例数	%	例数	%		
呼吸不全あり	3	0.7	11	2.7	71.86 (0.25, 92.06)	0.036 ^{a)}
呼吸不全なし	402	99.3	401	97.3		
合計	405	-	412	-		
欠測	8	-	9	-		

割合 (%) はデータが得られた被験者の総数から算出した。

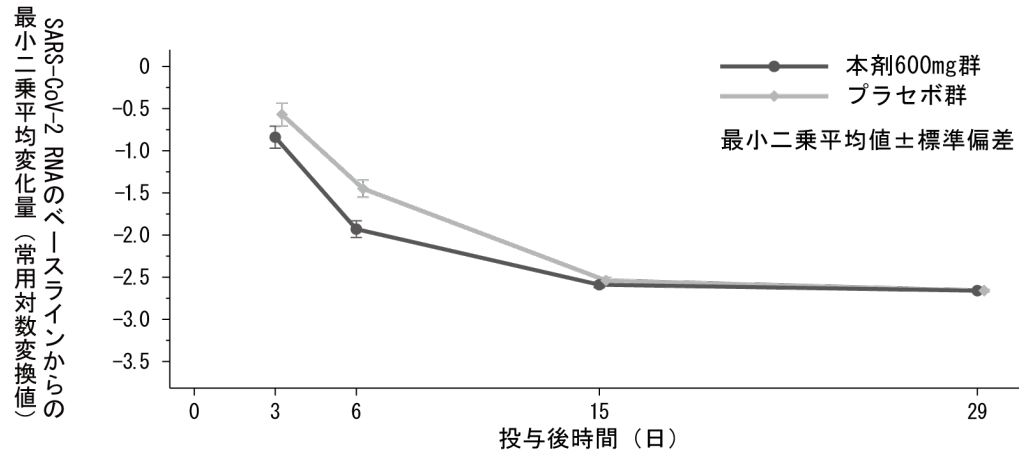
解析対象集団: mFAS (症状発現から7日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [\leq Day1] に隔離目的で入院していない、FASの全ての被験者)

a) 症状発現からの日数 (5日以下、5日超) 及びCOVID-19の重症化リスク (高、低) を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定 (名目上のp値)

Day29 までの鼻腔スワブにおける SARS-CoV-2 RNA のベースラインからの変化量 (主要解析のデータカットオフ時点)

コホート 1 (ウイルス学的解析対象集団) では、鼻腔スワブの SARS-CoV-2RNA のベースラインからの減少量 (常用対数変換値) の最小二乗平均の差は、Day3 で -0.28 (95%信頼区間: -0.64, 0.09)、Day6 で -0.48 (95%信頼区間: -0.76, -0.20) であり、プラセボ群と比較して本剤 600mg 群で数値的に大きかった。

鼻腔スワブの SARS-CoV-2 RNA のベースラインからの最小二乗平均変化量（常用対数変換値）



解析対象集団：ウイルス学的解析対象集団

Day29 までの症状重症度スコアの経時的推移に基づく COVID-19 症状の重症度評価（主要解析のデータカットオフ時点）

咳嗽（最小二乗平均の差：-0.05 [95%信頼区間：-0.10, -0.01]）及び筋肉痛（最小二乗平均の差：-0.05 [95%信頼区間：-0.09, -0.01]）の症状重症度はプラセボ群と比較して本剤 600mg 群で低かった。その他の症状の評価では本剤 600mg 群とプラセボ群で重症度の群間差は認められなかった。症状重症度のデータは、自己報告に基づく電子日誌データによるものであったため、入院中の被験者については収集されず欠測となった。

ベースラインから Day29 までの COVID-19 症状重症度の全体的な変化量

症状	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) ^{a)}	名目上のp値
息切れ	0.03 (-0.01, 0.06)	0.106
呼吸困難	0.02 (-0.01, 0.05)	0.258
悪寒	-0.01 (-0.03, 0.01)	0.483
咳嗽	-0.05 (-0.10, -0.01)	0.024
疲労	-0.03 (-0.08, 0.02)	0.253
筋肉痛	-0.05 (-0.09, -0.01)	0.018
体の痛み	-0.02 (-0.06, 0.02)	0.342
頭痛	0.02 (-0.02, 0.05)	0.378
新たな味覚消失	0.04 (-0.01, 0.08)	0.127
新たな嗅覚消失	0.04 (-0.01, 0.09)	0.141
咽頭痛	0.02 (-0.01, 0.05)	0.208
うっ血	0.02 (-0.01, 0.05)	0.238
鼻汁	0.01 (-0.02, 0.04)	0.510
悪心	-0.01 (-0.04, 0.01)	0.289
嘔吐	-0.00 (-0.01, 0.01)	0.523
下痢	0.00 (-0.02, 0.02)	0.881

解析対象集団：mFAS（症状発現から7日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [≦Day1] に隔離目的で入院していない、FASの全ての被験者）

症状重症度のデータは、自己報告に基づく電子日誌データによる。各症状を0～4点で評価する。

a) ベースライン値、症状発現からの日数（5日以下、5日超）、COVID-19の重症化リスク（高、低）、投与群、来院日、治療と来院日の相互作用を含む反復測定混合モデル

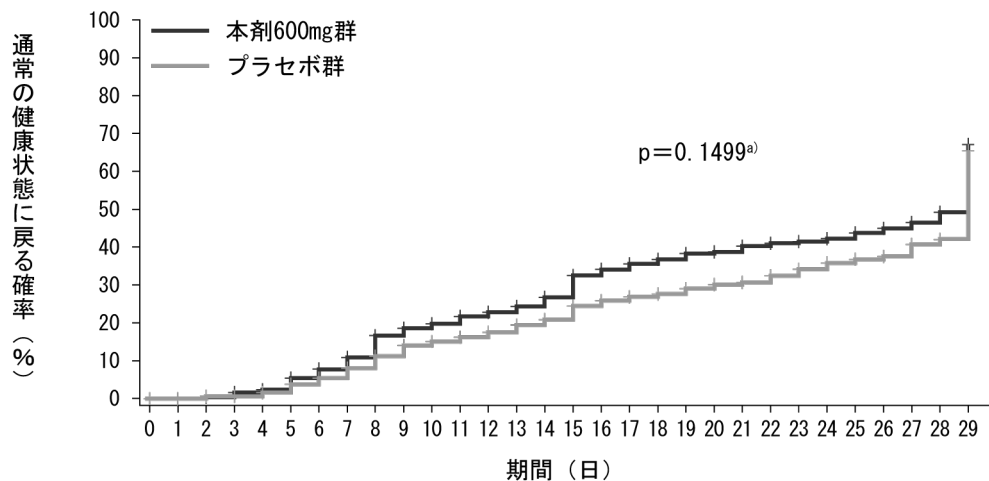
被験者が治験薬投与開始前に症状日誌に記録した状態と比較したときの Day29 までにおける 1 つ以上の COVID-19 関連症状の進行（主要解析のデータカットオフ時点）

ベースラインの血清学的状態にかかわらず Day29 までに COVID-19 症状の進行が認められた被験者は、本剤 600mg 群 167/304 例（54.9%）及びプラセボ群 199/320 例（62.2%）であり、相対リスク減少率は全体で 12.16%（95%信頼区間：-0.20, 22.99）、ベースラインの血清反応陽性例で 16.88%（95%信頼区間：-40.48, 50.82）、同じく血清反応陰性例で 12.34%であった（95%信頼区間：-0.38, 23.46）。

Day29 までの通常（COVID-19 罹患前）の健康状態へ戻るまでの期間（主要解析のデータカットオフ時点）

通常（COVID-19 罹患前）の健康状態へ戻るまでの期間の結果は以下のとおりであり、統計学的な有意差は認められなかった。

Day29 までの通常（COVID-19 罹患前）の健康状態へ戻るまでの期間の Kaplan-Meier 曲線



Number of participants at risk

本剤600mg群	413	413	412	407	404	391	380	367	343	334	330	321	317	308	299	275	269	262	258	252	249	242	238	237	234	227	221	215	201	0
プラセボ群	421	421	419	418	415	404	397	386	372	360	354	349	343	336	329	312	305	302	298	292	287	284	276	268	263	258	255	239	231	0

解析対象集団：mFAS（症状発現から 7 日以内に治験薬投与を受け、ベースライン [≤Day1] に隔離目的で入院していない、FAS の全ての被験者）

a) 症状発現からの日数（5日以下、5日超）及びCOVID-19の重症化リスク（高、低）を層別因子とした層別log-rank検定

【安全性：主要評価項目】

有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象（主要解析のデータカットオフ時点）

有害事象は、本剤 600mg 群で 132 例（29.2%）、プラセボ群で 163 例（36.1%）に認められた。主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）は下表のとおりであった。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）

	本剤600mg群 (N=452)	プラセボ群 (N=451)
有害事象	132 (29.2)	163 (36.1)
COVID-19肺炎	26 (5.8)	49 (10.9)
注射部位疼痛	8 (1.8)	10 (2.2)
不眠症	6 (1.3)	1 (0.2)
2型糖尿病	6 (1.3)	2 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	5 (1.1)	2 (0.4)
下痢	5 (1.1)	3 (0.7)
浮動性めまい	5 (1.1)	0
頭痛	5 (1.1)	2 (0.4)
高血圧	3 (0.7)	7 (1.6)
COVID-19	1 (0.2)	9 (2.0)

MedDRA version 24.0

解析対象集団：安全性解析対象集団（FAS：最大の解析対象集団）

例数（%）、各基本語をいずれかの投与群で1%以上発現した例数及び割合を集計した（同一事象を2件以上発現した場合は1回のみ集計した）。

主要解析のデータカットオフまでに発現した有害事象を含む。

追跡期間中央値：本剤 600mg 群 84 日、プラセボ群 84 日

副作用（治験薬に関連すると判断された有害事象）の発現は本剤 600mg 群で 23 例（5.1%）、プラセボ群で 21 例（4.7%）であった。発現割合 1%以上の副作用は、本剤 600mg 群及びプラセボ群のいずれも注射部位疼痛（それぞれ 8 例 [1.8%] 及び 10 例 [2.2%]）であった。

死亡に至った有害事象の発現は本剤 600mg 群で 6 例（1.3%）、プラセボ群で 6 例（1.3%）であり、内訳は本剤 600mg 群で COVID-19 肺炎が 2 例、急性左室不全、心突然死、COVID-19 及び悪性新生物進行が各 1 例、プラセボ群で COVID-19 肺炎が 4 例、COVID-19 及び敗血症性ショックが各 1 例であった。

重篤な有害事象の発現は本剤 600mg 群で 33 例（7.3%）、プラセボ群で 54 例（12.0%）であり、2 例以上で認められた事象の内訳は、本剤 600mg 群で COVID-19 肺炎が 23 例、急性心筋梗塞が 2 例、プラセボ群で COVID-19 肺炎が 37 例、COVID-19 が 9 例であった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。心臓障害の重篤な有害事象の発現は、本剤 600mg 群で 2 例（0.4%）、プラセボ群で 1 例（0.2%）であった。血栓塞栓性の重篤な有害事象は本剤 600mg 群で 2 例（0.4%）（肺塞栓症及び末梢動脈血栓症）及びプラセボ群で 2 例（0.4%）（門脈血栓症及び上矢状洞血栓症）であった。

試験中止に至った有害事象の発現は本剤 600mg 群で 5 例（1.1%）、プラセボ群で 7 例（1.6%）であった。試験中止に至った致死的でない有害事象は、本剤 600mg 群では認められず、プラセボ群では 2 例（0.4%）に認められた（COVID-19 肺炎、無力症）。

注目すべき有害事象（アナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応 [免疫複合体疾患等]、並びに注射部位反応）の発現は本剤 600mg 群で 15 例（3.3%）、プラセボ群で 15 例（3.3%）であり、アナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応は認められなかった。

注目すべき有害事象はいずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断されたが、Grade3 又は 4 の事象はなかった。

<SARS-CoV-2による感染症の発症抑制>

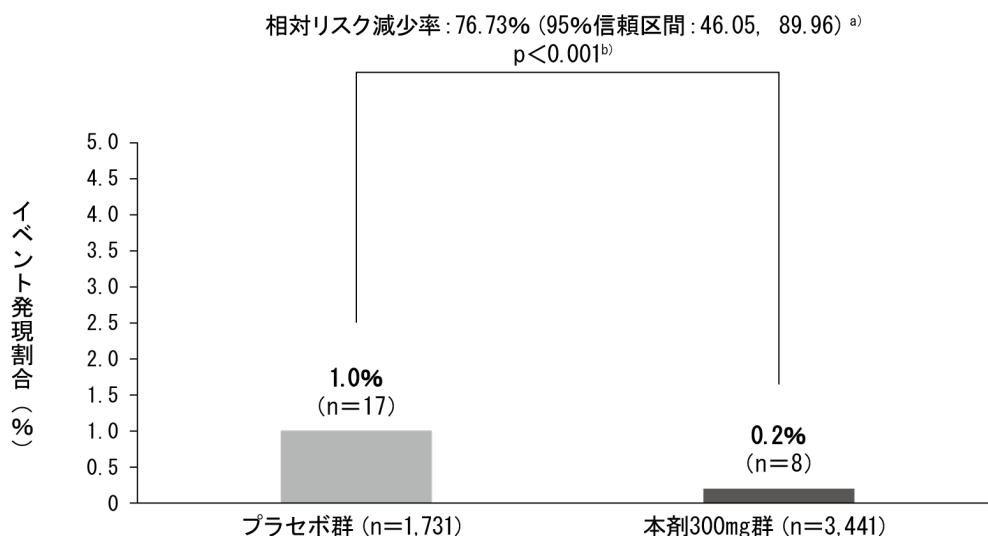
② 海外第Ⅲ相試験（PROVENT試験：D8850C00002試験）^{12, 13, 14)}

目 的	本剤のCOVID-19の曝露前予防に対する安全性及び有効性を評価する
試 験 デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、国際多施設共同試験
対 象	SARS-CoV-2曝露前の18歳以上の被験者5,254例（本剤300mg群3,500例、プラセボ群1,754例）
主 な 選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 以下のいずれかに該当する <ol style="list-style-type: none"> 以下の要因を有するワクチンの効果が不十分と考えられる又は接種が推奨されない者 <ul style="list-style-type: none"> 60歳以上 肥満（体格指数[BMI] 30kg/m²以上） うっ血性心不全 慢性閉塞性肺疾患 慢性腎臓病（GFR 30mL/分/1.73m²未満） 慢性肝疾患 免疫抑制状態（固形臓器移植、血液又は骨髄移植、免疫不全症、HIV、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤の使用） 既承認のワクチンに対して重度の有害事象又は重篤な有害事象の既往歴がある <ol style="list-style-type: none"> 以下に該当する SARS-CoV-2 感染リスクが高い場所又は状況に置かれる者 <ul style="list-style-type: none"> 長期療養施設（高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等）の職員を含む医療従事者 SARS-CoV-2 感染リスクの高い業種に従事する者（食肉加工工場等） 混雑した環境（兵舎、軍用艦、狭い職場環境等）で居住又は労働を行う軍人 寄宿生活を行う学生 その他、同様に接近した又は混雑した環境で生活する者 スクリーニング時に SARS-CoV-2 血清学的検査が陰性である 組入れ前1ヵ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
主 な 除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 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 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 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
方 法	<p>被験者を本剤300mg又はプラセボに2：1の比率で無作為に割り付け、治験薬投与日から15ヵ月間の追跡調査を実施した。</p> <p>本剤は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mg（合計300mg）を別々のバイアルで提供し、プラセボは0.9%（weight/volume）注射用生食液として提供した。治験薬は左右の臀部に1回、合計2回筋肉内に逐次投与した。</p> <p>本試験は単回投与試験であり、試験期間には最長7日間のスクリーニング期間、投与期間（Day1）及び15ヵ月間の追跡調査期間（～Day457）が含まれる。</p>
主 要 評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与後からDay183までのRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与後の有害事象、重篤な有害事象、診察を要した有害事象及び注目すべ

	き有害事象（アナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応（免疫複合体疾患を含む）、並びに注射部位反応）								
重要な副次評価項目	有効性 ・ 治験薬投与後のSARS-CoV-2ヌクレオカプシド抗体の陽転（ベースライン時が陰性で、治験薬投与後のいずれかの時点が陽性）の発現								
その他の副次評価項目	有効性 ・ 治験薬投与後のRT-PCR検査で陽性が確認された重症又は致死的なSARS-CoV-2による感染症の症状の発現 ・ 治験薬投与後のCOVID-19に関連した救急来院の発生								
解析計画	<p>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）を有効性の主要解析対象とした。有効性の主要評価項目（主要解析のデータカットオフ時点）は、RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状（イベント）の発現について、プラセボ群での発現割合に対する本剤300mg群の発現割合の比を相対リスクとして、$(1 - \text{本剤300mg群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100$とする相対リスク減少率（%）を算出した。相対リスク減少率は投与群及び年齢を共変量、追跡期間の対数をオフセット変数とし、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより解析した。また、補足的解析としてCox比例ハザードモデルによる解析をし、投与群別のKaplan-Meier曲線によるイベント発現までの期間及び累積発現割合を表示した。有効性の要約では両側95%信頼区間を示し、両側p値が0.05未満の場合に統計学的に有意とした。</p> <p>主要評価項目について事前に規定した部分集団（年齢、性別、人種、SARS-CoV-2感染の高い曝露リスク、能動免疫に対して十分な反応が得られないリスク、COVID-19重症化リスクとなる併存疾患（COVID-19の併存疾患）、ベースライン時のCOVID-19重症化のリスク因子^{a)}）におけるサブグループ解析を実施した。</p> <p>a) 肥満の既往歴 ($>30\text{kg}/\text{m}^2$)、肥満 ($\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$)、肥満症 ($\geq 40\text{kg}/\text{m}^2$)、慢性腎臓病、糖尿病、免疫抑制性疾患、免疫抑制剤の使用、心血管疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肝疾患、高血圧、喘息、癌、喫煙、鎌状赤血球症</p> <p>多重性の制御のため階層的手順を用い、有効性の主要評価項目の主要解析^{b)}、1つ目の重要な補足的解析^{c)}、2つ目の重要な補足的解析^{d)}、重要な副次評価項目^{e)}の順序で検定を行った。</p> <p>b) 主要評価項目（RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現）における、ベースライン時のRT-PCR検査が陰性又は欠測の被験者を対象とした解析 c) 主要評価項目における、全ての被験者（主要評価項目のイベントを発現する前に治験薬の盲検解除又はCOVID-19ワクチン接種を実施した被験者を含む）を対象とした解析 d) 主要評価項目における、理由を問わない全死亡を含めた解析 e) 治験薬投与後のSARS-CoV-2ヌクレオカプシド抗体の陽転の発現</p> <table border="1" data-bbox="389 1592 1433 1939"> <thead> <tr> <th>呼称 (データカットオフ日)</th> <th>定義/利用可能なデータ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>主要解析の データカットオフ (2021年5月5日)</td> <td>実薬群と対照群を合わせて約24の主要評価項目イベントが発現した時点又は被験者の30%が盲検解除された時点 追跡期間中央値：本剤300mg群83日、プラセボ群83日</td> </tr> <tr> <td>安全性解析の データカットオフ (2021年6月29日)</td> <td>全被験者で3ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群137日、プラセボ群135日</td> </tr> <tr> <td>追加解析の データカットオフ (2021年8月29日)</td> <td>追跡期間の中央値が6ヵ月で継続中の全被験者で5ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群196日、プラセボ群196日</td> </tr> </tbody> </table>	呼称 (データカットオフ日)	定義/利用可能なデータ	主要解析の データカットオフ (2021年5月5日)	実薬群と対照群を合わせて約24の主要評価項目イベントが発現した時点又は被験者の30%が盲検解除された時点 追跡期間中央値：本剤300mg群83日、プラセボ群83日	安全性解析の データカットオフ (2021年6月29日)	全被験者で3ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群137日、プラセボ群135日	追加解析の データカットオフ (2021年8月29日)	追跡期間の中央値が6ヵ月で継続中の全被験者で5ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群196日、プラセボ群196日
呼称 (データカットオフ日)	定義/利用可能なデータ								
主要解析の データカットオフ (2021年5月5日)	実薬群と対照群を合わせて約24の主要評価項目イベントが発現した時点又は被験者の30%が盲検解除された時点 追跡期間中央値：本剤300mg群83日、プラセボ群83日								
安全性解析の データカットオフ (2021年6月29日)	全被験者で3ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群137日、プラセボ群135日								
追加解析の データカットオフ (2021年8月29日)	追跡期間の中央値が6ヵ月で継続中の全被験者で5ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群196日、プラセボ群196日								

結 果	<p>【被験者背景】</p> <p>本試験では、有効性の主要解析のデータカットオフ時点で、5,254例が無作為化され、5,197例（本剤300mg群3,460例、プラセボ群1,737例）に治験薬が投与された。5,197例が最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団に含まれ、5,172例が最大の曝露前解析対象集団（FPAS：FASのうち、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測であった全ての被験者）及び有効性の主要解析対象集団に含まれた。</p> <p>主要解析のデータカットオフ時点で、最大の解析対象集団の人口統計学的特性及び他のベースライン特性は群間で概ね均衡がとれていた。被験者の平均年齢は53.5歳（標準偏差14.99）であり、60歳超の被験者は43.4%であった。性別は男性の割合（53.9%）が女性の割合（46.1%）よりわずかに高かった。人種は白人の割合が高かった（73.0%）。民族は、ヒスパニック又はラテン系の割合が14.5%、非ヒスパニック又は非ラテン系の割合が79.7%であった。体格指数（BMI）の平均値は29.59 kg/m²であった。</p> <p>COVID-19関連のベースライン特性について、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査結果が陰性の被験者の割合は96.3%、陽性の被験者の割合は0.5%、不明の被験者の割合は3.2%であった。全体で、ベースライン時のCOVID-19の重症化のリスクとなる併存疾患（COVID-19の併存疾患）を1つ以上有する被験者の割合は67.7%であり、COVID-19の重症化のリスク因子を有する被験者の割合は77.5%であった。最もよく見られたリスク因子（10%超）は、肥満の既往歴（42.4%）、肥満（41.7%）、高血圧（35.9%）、喫煙（21.0%）、糖尿病（14.1%）及び喘息（11.1%）であった。これらのリスク因子について、群間で意味のある不均衡は認められなかった。ベースライン時に能動免疫に対して十分な反応が得られないリスクが高い被験者の割合は73.3%であり、最もよく見られたリスク因子は「高齢」（60歳以上）及び肥満であった。SARS-CoV-2感染リスクが高い被験者の割合は52.5%であり、最もよく見られたリスク因子は「高密度の接近した環境での生活」であった。</p>
結 果	<p>【有効性：主要評価項目】</p> <p><u>Day183までに発現したRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要解析のデータカットオフ時点）</u></p> <p>主要解析では、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測の曝露前解析対象集団（FPAS）において、RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状（イベント）の発現割合は、本剤300mg群0.2%（8/3,441例）、プラセボ群1.0%（17/1,731例）であり、相対リスク減少率は76.73%であった（95%信頼区間：46.05, 89.96, p<0.001、ポアソン回帰モデル）。治験薬投与から主要解析のデータカットオフまでの期間の中央値（範囲）は、本剤300mg群で83（4~166）日、プラセボ群で83（3~166）日であった。</p>

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要解析）



解析対象集団：主要解析のデータカットオフ時点におけるFPAS（最大の曝露前解析対象集団）
 追跡期間中央値：本剤300mg群83日、プラセボ群83日

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

b) 有意水準両側5%

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% (8/3,441例)	1.0% (17/1,731例)
相対リスク減少率 ^{a)}	76.73% (95%信頼区間：46.05%, 89.96%)	
p値 ^{b)}	<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 ^{a)}	算出できず	
全体（FAS）		
イベント発現割合	0.3% (11/3,460例)	1.0% (17/1,737例)
相対リスク減少率 ^{a)}	68% (95%信頼区間：32%, 85%)	

追跡期間中央値：本剤300mg群83日、プラセボ群83日

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

b) 有意水準両側5%

全ての被験者を対象としたRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（重要な補足的解析：主要解析のデータカットオフ時点）

治験薬の盲検解除又はCOVID-19ワクチン接種の有無にかかわらず全ての被験者を対象としたRT-PCR検査で陽性が確認されたSARS-CoV-2による感染症の症状の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で有意に低かった（相対リスク減少率＝77.29% [95%信頼区間：52.01, 89.25]、 $p < 0.001$ 、ポアソン回帰モデル^{a)}）。

a) 投与群及び同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いた

理由を問わない全死亡を含めたRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（重要な補足的解析：主要解析のデータカットオフ時点）

理由を問わない全死亡を含めたRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で有意に低かった（相対リスク減少率=68.78% [95%信頼区間：35.64, 84.86]、 $p=0.002$ 、ポアソン回帰モデル^{a)}）。

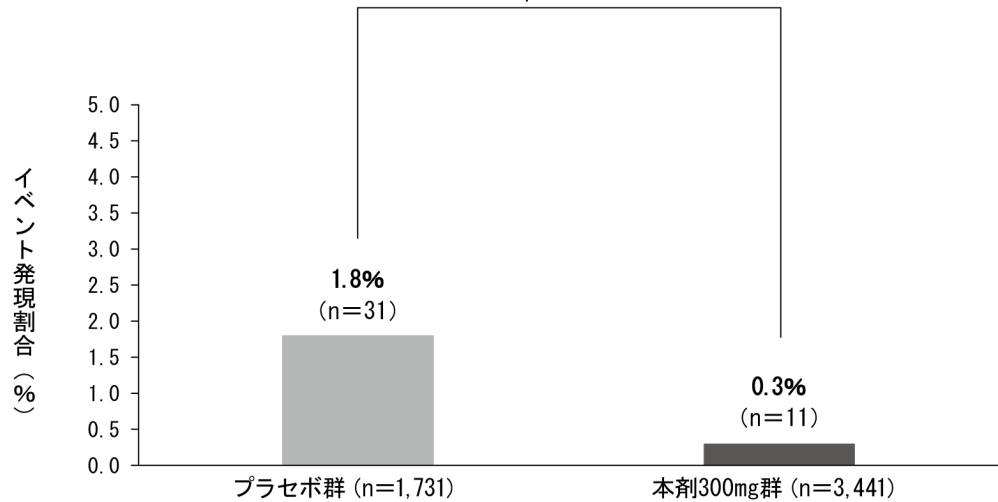
a) 投与群及び同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）を共変量、追跡期間の対数変換値をオプセット変数としたロバスト分散を用いた

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（追加解析のデータカットオフ時点）

追加解析のデータカットオフ時点では、追跡期間の中央値はいずれの投与群も196日であり、RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現割合はプラセボ群と比較して本剤300mg群で低かった（相対リスク減少率=82.80% [95%信頼区間：65.79, 91.35]、 $p<0.001$ 、ポアソン回帰モデル）。主要解析のデータカットオフ時点の主要解析の結果と一貫しており、本剤300mg群の有効性は持続的であり、6ヵ月以上維持されたことが示された。

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（追加解析）

相対リスク減少率：82.80% (95%信頼区間：65.79, 91.35)^{a)}
 $p<0.001$



解析対象集団：追加解析のデータカットオフ時点におけるFPAS（最大の曝露前解析対象集団）

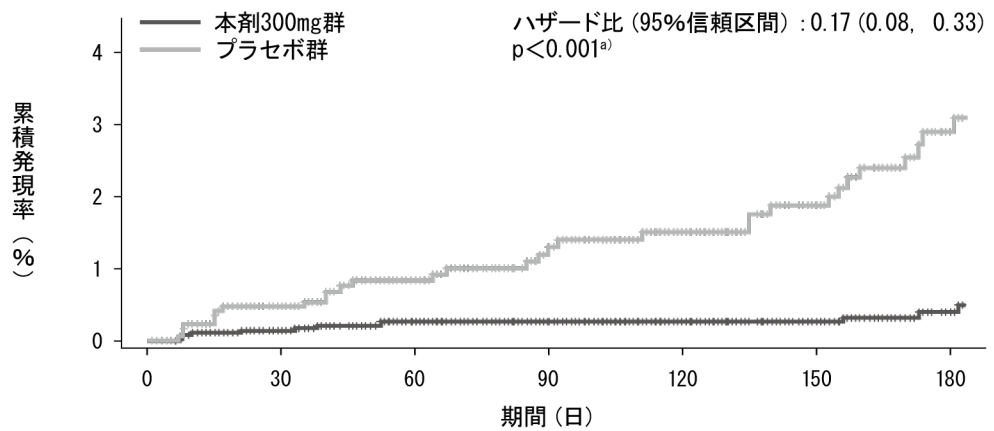
追跡期間中央値：本剤300mg群196日、プラセボ群196日

a) 投与群及び同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）を共変量、追跡期間の対数変換値をオプ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

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状発現までの期間（補足的解析：追加解析のデータカットオフ時点）

有効性の主要評価項目の追跡期間（中央値：いずれの投与群も196日）における補足的解析として、RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状（イベント）発現までの期間のKaplan-Meier曲線を作成し、Cox比例ハザードモデルによる解析を実施した。イベント発現までの期間は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で長かった（ハザード比=0.17 [95%信頼区間：0.08, 0.33]、 $p<0.001$ 、log-rank検定）。

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現までの期間のKaplan-Meier曲線（補足的解析）



Number of participants at risk

本剤300mg群	3,441	2,957	2,393	2,054	1,815	1,667	1,044
プラセボ群	1,731	1,483	1,177	991	856	774	472

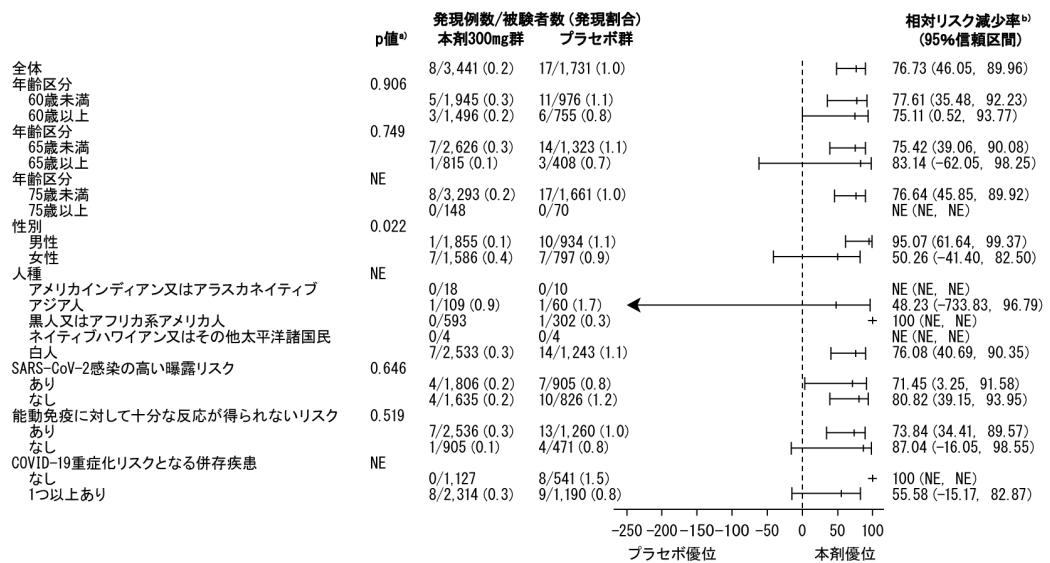
解析対象集団：追加解析のデータカットオフ時点におけるFPAS（最大の曝露前解析対象集団）
追跡期間中央値：本剤300mg群196日、プラセボ群196日

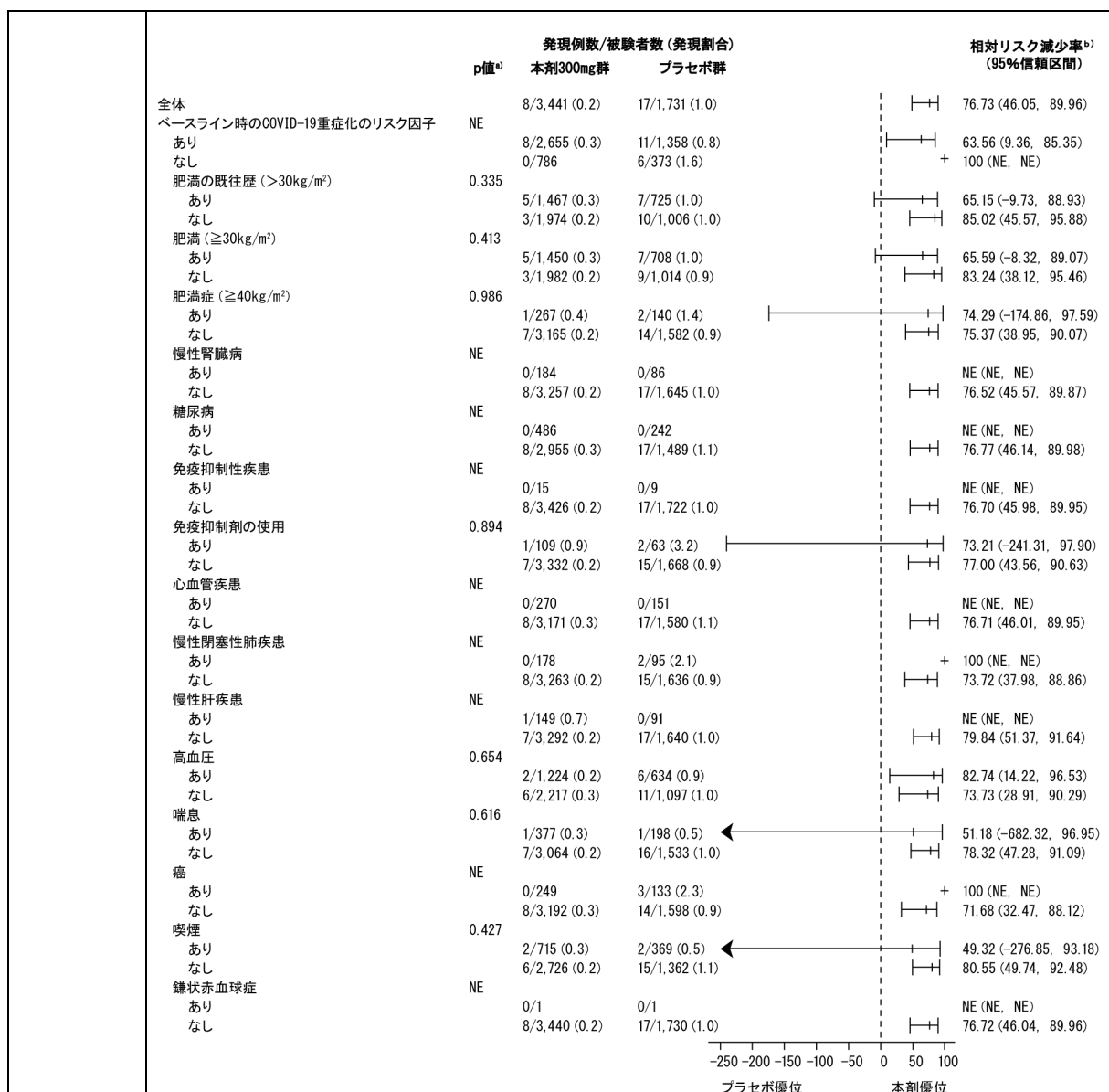
a) 同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）で層別化されたlog-rank検定

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現についてのサブグループ解析（主要解析のデータカットオフ時点）

ワクチンによる十分な予防効果が得られないリスクのある集団及びCOVID-19重症化リスクの高い集団を含む事前に規定した部分集団における結果は、以下のとおりであった。

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要解析、サブグループ解析）





解析対象集団：主要解析のデータカットオフ時点におけるFPAS（最大の曝露前解析対象集団）

追跡期間中央値：本剤300mg群83日、プラセボ群83日

NE：推定不能

a) ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定、完全モデルは、投与群、同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）、投与群とサブグループの相互作用を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数とし、縮小モデルは同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）を除外した。p値は投与群とサブグループの相互作用に対する値であり、サブグループの同一項目内で同様使用される。

b) 相対リスク減少率が0を超える場合、本剤優位となる。

【有効性：重要な副次評価項目】

SARS-CoV-2スクレオカプシド抗体の陽転の発現（主要解析のデータカットオフ時点）

FPAS（最大の曝露前解析対象集団）において階層的手順に従い検定を実施した結果、重要な副次評価項目である治験薬投与後のSARS-CoV-2スクレオカプシド抗体の陽転（ベースライン時が陰性で、治験薬投与後のいずれかの時点が陽性）が認めら

れた被験者の割合は、プラセボ群（1.3% [21/1,564例]）と比較して本剤300mg群（0.7% [21/3,123例]）で統計学的に有意に低かった（相対リスク減少率=51.07% [95%信頼区間：10.57, 73.23]、 $p=0.020$ 、ポアソン回帰モデル^{a)}）。

a) 投与群及び同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いた

【有効性：その他の副次評価項目】

重症又は致死的なSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要解析のデータカットオフ時点）

重症又は致死的なSARS-CoV-2による感染症の症状の発現は、本剤300mg群では認められず、プラセボ群で1例（0.1%）に認められた。

COVID-19に関連した救急来院の発生（主要解析及び安全性解析のデータカットオフ時点）

主要解析のデータカットオフ時点における治験責任（分担）医師の判断に基づくCOVID-19に関連した症状による救急来院は本剤300mg群で6例（0.2%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。COVID-19に関連した救急来院が認められた6例中3例では、RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要評価項目に該当）が認められたが、別の3例では救急来院後8日以内のSARS-CoV-2のRT-PCR検査は陰性であった。

また、安全性解析のデータカットオフ時点では、COVID-19に関連した救急来院が認められた被験者の割合はいずれの投与群も0.2%であった。

【安全性：主要評価項目】

有害事象、重篤な有害事象、診察を要した有害事象及び注目すべき有害事象（安全性解析のデータカットオフ時点）

有害事象の発現は、本剤300mg群で1,417例（40.9%）、プラセボ群で698例（40.2%）であり、主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）は下表のとおりであった。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）

基本語	本剤300mg群 (N=3,461)	プラセボ群 (N=1,736)
有害事象	1,417 (40.9)	698 (40.2)
頭痛	227 (6.6)	112 (6.5)
疲労	163 (4.7)	76 (4.4)
咳嗽	120 (3.5)	63 (3.6)
口腔咽頭痛	109 (3.1)	42 (2.4)
鼻漏	106 (3.1)	41 (2.4)
下痢	105 (3.0)	42 (2.4)
鼻閉	86 (2.5)	28 (1.6)
悪心	87 (2.5)	37 (2.1)
筋肉痛	83 (2.4)	35 (2.0)
尿路感染	70 (2.0)	33 (1.9)
関節痛	66 (1.9)	26 (1.5)
疼痛	64 (1.8)	23 (1.3)
悪寒	54 (1.6)	30 (1.7)
呼吸困難	54 (1.6)	24 (1.4)
高血圧	53 (1.5)	26 (1.5)
背部痛	50 (1.4)	34 (2.0)
ワクチン接種合併症	43 (1.2)	32 (1.8)

発熱	37 (1.1)	31 (1.8)
嘔吐	35 (1.0)	20 (1.2)
四肢痛	20 (0.6)	19 (1.1)
COVID-19	15 (0.4)	27 (1.6)

MedDRA version 24.0

解析対象集団：安全性解析のデータカットオフ時点における安全性解析対象集団（FAS：最大の解析対象集団）

例数(%)、各基本語をいずれかの投与群で1%以上発現した例数及び割合を集計した（同一事象を2件以上発現した場合は1回のみ集計した）。

追跡期間中央値：本剤 300mg 群 137 日、プラセボ群 135 日

副作用（治験薬に関連すると判断された有害事象）の発現は、本剤 300mg 群で 293 例（8.5%）、プラセボ群で 119 例（6.9%）であった。発現割合 1%以上の副作用は、本剤 300mg 群で頭痛 59 例（1.7%）、疲労 43 例（1.2%）、プラセボ群で頭痛 24 例（1.4%）、疲労 18 例（1.0%）であった。

死亡に至った有害事象の発現は本剤300mg群で7例（0.2%）、プラセボ群5例（0.3%）であった。死亡に至った有害事象の内訳は、本剤300mg群で過量投与（違法薬物の過量投与）2例、不整脈、心筋梗塞、敗血症性ショック、末期腎疾患及び腎不全が各1例、プラセボ群でCOVID-19、過量投与（違法薬物の過量投与）、各種物質毒性、アルツハイマー型認知症及び急性呼吸窮迫症候群が各1例であった。本剤300mg群で認められた死亡はいずれも治験薬に関連しないと判断された。プラセボ群では、2例（0.1%）にCOVID-19関連死（COVID-19、急性呼吸窮迫症候群）が認められた。安全性解析のデータカットオフ後、追加解析のデータカットオフの間に死亡に至った有害事象は、本剤300mg群で2例（うっ血性心不全及び心肺停止が各1例）、プラセボ群で2例（肝硬変及び原発巣不明の悪性新生物が各1例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は2例（本剤300mg群で脳血管発作が1例及びプラセボ群でアルコール症が1例）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された試験中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の発現は本剤 300mg 群で 92 例（2.7%）、プラセボ群で 42 例（2.4%）であった。2 例以上に認められた事象の内訳は、本剤 300mg 群で蜂巣炎及び高血圧が各 4 例、急性心筋梗塞、骨髄炎、敗血症及び過量投与が各 3 例、白血球増加症、うっ血性心不全、心筋梗塞、胆石症、胆嚢炎、四肢膿瘍、敗血症性ショック、筋骨格系胸痛、脳血管発作、失神、一過性脳虚血発作、腎結石症、急性腎障害及び肺塞栓症が各 2 例、プラセボ群で非心臓性胸痛、COVID-19 が各 2 例であった。本剤 300mg 群では、重篤な有害事象 1 件（腸間膜動脈血栓症）が治験薬に関連すると判断された。心臓障害の重篤な有害事象の発現は、本剤 300mg 群 13 例（0.4%）、プラセボ群 3 例（0.2%）で、いずれも治験薬に関連しないと判断され、全ての被験者はベースライン時に心臓のリスク因子及び/又は心血管疾患の既往歴を有していた。

診察を要した有害事象の発現は、本剤300mg群で503例（14.5%）、プラセボ群で227例（13.1%）であった。

注目すべき有害事象（アナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応、並びに注射部位反応）の発現は、本剤300mg群で92例（2.7%）、プラセボ群で37例（2.1%）であった。アナフィラキシー、過敏症又は注射部位反応の重篤な有害事象は認められなかった。

③ 海外第Ⅲ相試験（PROVENT試験 sub-study：D8850C002A01試験）⁶⁾

目的	本剤を反復筋肉内投与した際の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	無作為化、国際多施設共同試験
対象	PROVENT親試験（D8850C00002試験）において、本剤の反復投与によるベネフィットが期待できる成人被験者443例（グループ1（親試験で本剤300mgを投与された者）305例、グループ2（親試験でプラセボを投与された者）138例）
方法	PROVENT親試験において本剤300mgを初回投与された被験者をグループ1とし、sub-study Day1※に本剤300mgを2回目投与（チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次筋肉内投与）した。親試験においてプラセボを投与された被験者をグループ2とし、sub-study Day1※に本剤300mgを初回筋肉内投与し、sub-study Day183に本剤300mgの2回目投与を行う。 ※親試験で投与後12±2カ月に達した被験者をsub-studyへの参加資格とした。グループ1では親試験（初回投与）からsub-study Day1までの投与間隔は10～14カ月となった。
評価項目	安全性 ・本剤300mg反復筋肉内投与後の有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象（アナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応（免疫複合体疾患を含む）、並びに注射部位反応）
解析計画	Sub-studyでは、グループ1の最少50例においてsub-study Day29の追跡調査来院を完了した後に、中間解析の実施が計画された。この目標に到達した時点（2022年2月25日のデータカットオフ）で、450例がsub-studyに組み入れられた。中間解析報告書では、本剤投与を受けた全443例の結果が要約された。 〈中間解析のデータカットオフ時点における各グループの追跡期間の中央値〉 ・グループ1：17.0日（Day1に2回日本剤300mg投与） ・グループ2：17.5日（Day1に初回本剤300mg投与）
結果	※中間解析のデータカットオフ時点では、グループ2で再投与を受けた被験者はいなかったため、本項ではグループ1の解析結果を示す。 【安全性：主要評価項目】 有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象（中間解析のデータカットオフ時点） 中間解析のデータカットオフ時点までに2回目の本剤投与を受けたグループ1の副作用の発現は7/305例（2.3%）であり、そのうち、発現割合が1%以上の副作用は疲労3例（1.0%）であった。 有害事象の発現は、グループ1で44例（14.4%）であり、主な有害事象（被験者の1%以上に発現）は、頭痛8例（2.6%）、疲労7例（2.3%）、無症候性COVID-19 7例（2.3%）、口腔咽頭痛5例（1.6%）、COVID-19 4例（1.3%）及び咳嗽4例（1.3%）であった。 死亡に至った有害事象は認められなかった。 重篤な有害事象の発現は、グループ1で1例（0.3%）に片頭痛の報告があり、治験責任（分担）医師により治験薬に関連ありと判断された。 注目すべき有害事象（アナフィラキシー／その他の重篤な過敏症反応及び注射部位反応）の発現は、グループ1で2例（0.7%）（注射部位疼痛2例）が報告された。アナフィラキシー又はその他の重篤な過敏症反応のイベントを発現した被験者はいなかった。

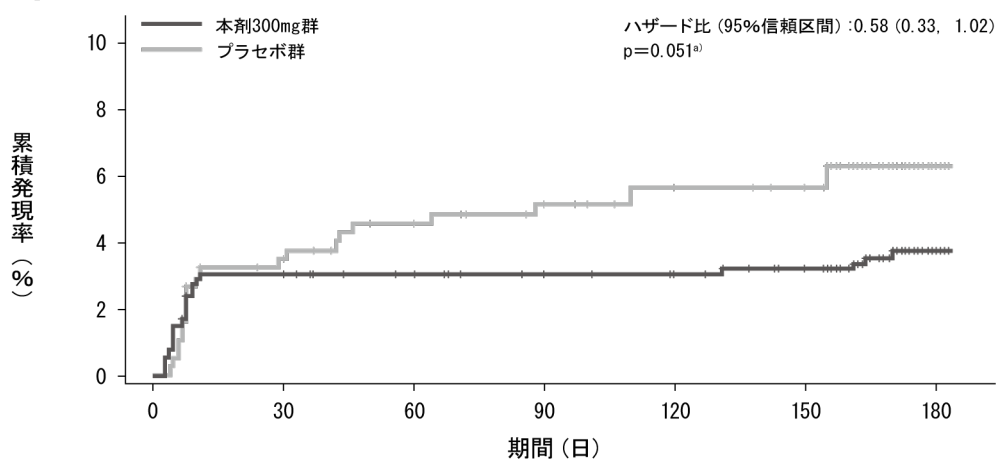
④ 海外第三相試験（STORM CHASER試験：D8850C00003試験）^{14, 15)}

目的	本剤のCOVID-19の曝露後予防に対する安全性及び有効性を評価する
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、国際多施設共同試験
対象	SARS-CoV-2曝露後の18歳以上の被験者1,131例（本剤300mg群756例、プラセボ群375例）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 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） <ul style="list-style-type: none"> 長期療養施設（高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等）の入居者、医療従事者及びその他の職員 SARS-CoV-2感染リスクの高い業種に従事する者（食肉加工工場等） 軍関係の施設（兵舎、軍用艦、狭い職場環境等）にいる軍人及び一般市民 医療施設の医療従事者及びその他の職員 寄宿生活を行う学生 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 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 スクリーニング時に SARS-CoV-2 血清学的検査が陰性である
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 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 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
方法	<p>被験者を本剤300mg又はプラセボに2：1の比率で無作為に割り付け、治験薬投与日から15ヵ月間の追跡調査を実施した。</p> <p>本剤は、チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mg（合計300mg）を別々のバイアルで提供した。プラセボは0.9%（weight/volume）注射用生食液として提供した。治験薬は左右の臀部に1回、合計2回筋肉内に逐次投与した。</p> <p>本試験は単回投与試験であり、試験期間にはスクリーニング期間（Day-1）、投与期間（Day1）、12ヵ月間の有効性追跡調査期間（～Day366）及び15ヵ月間の薬物動態、抗薬物抗体、中和抗体及び安全性追跡調査期間（～Day457）が含まれる。</p>
主要評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与後からDay183までのRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与後の有害事象、重篤な有害事象、診察を要した有害事象及び注目すべき有害事象（アナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応（免疫複合体疾患を含む）、並びに注射部位反応）
重要な副次評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与後のRT-PCR検査で陽性が確認された重症又は致死的なSARS-CoV-2による感染症の症状の発現
その他の副次評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与後のSARS-CoV-2ヌクレオカプシド抗体の陽転（ベースライン時が陰性で、治験薬投与後のいずれかの時点が陽性）の発現 治験薬投与後のCOVID-19関連死の発現 治験薬投与後の理由を問わない全死亡の発現
解析計画	有効性の主要評価項目（主要解析のデータカットオフ時点）は、RT-PCR検査で陽性

	<p>が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状（イベント）の発現について、プラセボ群での発現割合に対する本剤300mg群の発現割合の比を相対リスクとして、$(1 - \text{本剤300mg群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100$とする相対リスク減少率（%）を算出した。相対リスク減少率は投与群を共変量、追跡期間の対数をオフセット変数とし、ロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより解析した。また、有効性の主要評価項目の補足的解析としてCox比例ハザードモデルによる解析及び投与群別のKaplan-Meier曲線によるイベント発現までの期間及び累積発現割合を表示した。有効性の要約では両側95%信頼区間を示し、両側p値が0.05未満の場合に統計学的に有意とした。</p> <p>主要評価項目について、事前に規定した部分集団（ベースライン時のSARS-CoV-2 RT-PCR検査結果）において、サブグループ解析を実施した。</p> <p>多重性の制御のため階層的手順を用い、有効性の主要評価項目^{a)}、重要な副次評価項目^{b)}の順序で検定を行った。</p> <p>a) 初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現 b) 重症又は致死的なSARS-CoV-2による感染症の症状の発現</p> <table border="1" data-bbox="395 846 1439 1238"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 846 678 920">呼称 (データカットオフ日)</th> <th data-bbox="678 846 1439 920">定義/利用可能なデータ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 920 678 1025">主要解析の データカットオフ (2021年4月7日)</td> <td data-bbox="678 920 1439 1025">25番目の主要評価項目イベントの発現から30日後に実施した有効性の主要解析 追跡期間中央値：本剤300mg群49日、プラセボ群48日</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1025 678 1131">安全性解析の データカットオフ (2021年6月19日)</td> <td data-bbox="678 1025 1439 1131">全被験者で3ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群121日、プラセボ群118日</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1131 678 1238">追加解析の データカットオフ (2021年8月19日)</td> <td data-bbox="678 1131 1439 1238">追跡期間の中央値が6ヵ月で継続中の全被験者で5ヵ月間以上のデータ^{c)} 追跡期間中央値：本剤300mg群182日、プラセボ群178日</td> </tr> </tbody> </table> <p>c) 治験実施計画書で事前に規定した解析ではなく、規制当局の依頼により実施した解析</p>	呼称 (データカットオフ日)	定義/利用可能なデータ	主要解析の データカットオフ (2021年4月7日)	25番目の主要評価項目イベントの発現から30日後に実施した有効性の主要解析 追跡期間中央値：本剤300mg群49日、プラセボ群48日	安全性解析の データカットオフ (2021年6月19日)	全被験者で3ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群121日、プラセボ群118日	追加解析の データカットオフ (2021年8月19日)	追跡期間の中央値が6ヵ月で継続中の全被験者で5ヵ月間以上のデータ ^{c)} 追跡期間中央値：本剤300mg群182日、プラセボ群178日
呼称 (データカットオフ日)	定義/利用可能なデータ								
主要解析の データカットオフ (2021年4月7日)	25番目の主要評価項目イベントの発現から30日後に実施した有効性の主要解析 追跡期間中央値：本剤300mg群49日、プラセボ群48日								
安全性解析の データカットオフ (2021年6月19日)	全被験者で3ヵ月間以上のデータ 追跡期間中央値：本剤300mg群121日、プラセボ群118日								
追加解析の データカットオフ (2021年8月19日)	追跡期間の中央値が6ヵ月で継続中の全被験者で5ヵ月間以上のデータ ^{c)} 追跡期間中央値：本剤300mg群182日、プラセボ群178日								
結 果	<p>【被験者背景】</p> <p>本試験では、有効性の主要解析のデータカットオフ時点で、1,131例が無作為化され、1,121例（本剤300mg群749例、プラセボ群372例）が治験薬の投与を受け、最大の解析対象集団（FAS：有効性の主要解析対象集団及び安全性解析対象集団）に含まれた。</p> <p>被験者の平均年齢は46.4歳（標準偏差15.89）であり、大半（80.0%）が60歳未満であった。性別は概ね均衡がとれていた。人種は白人の割合が高かった（84.1%）。民族は、ヒスパニック又はラテン系の割合が57.5%、非ヒスパニック又は非ラテン系の割合が40.9%であった。これらの患者背景及び喫煙状況、体格指数（BMI）データ、米国東海岸がん臨床試験グループ performance status等の他の人口統計学的特性は治験実施地域の人口統計学的特性を反映するものであり、群間で意味のある不均衡は認められなかった。</p> <p>COVID-19 関連のベースライン特性について、ベースライン時の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査結果が陽性の被験者の割合は4.3%、陰性の被験者の割合は86.9%、不明の被験者の割合は8.8%であった。全体で、ベースライン時の COVID-19 の重症化のリスクとなる併存疾患（COVID-19 の併存疾患）を有する被験者の割合は48.9%であり、最もよく見られた COVID-19 の併存疾患（10%超）は、肥満（29.7%）、高血圧（23.9%）及び2型糖尿病（11.2%）であった。全体で、ベースライン時の COVID-19 の重症化のリスク因子を1つ以上有する被験者の割合は65.7%であり、最もよく見</p>								

	<p>られたリスク因子（15%超）は、肥満（40.8%）、肥満の既往歴（29.7%）、高血圧（23.9%）及び喫煙（19.2%）であった。これらのリスク因子について、群間で意味のある不均衡は認められなかった。</p>												
	<p>【有効性：主要評価項目】 <u>Day183までにRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要解析のデータカットオフ時点）</u> 主要解析では、最大の解析対象集団（FAS）において、Day183までにRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状（イベント）の発現割合は、本剤300mg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33.31%であった（95%信頼区間：-25.92, 64.68, p=0.212、ポアソン回帰モデル）。治験薬投与から主要解析のデータカットオフまでの期間の中央値（範囲）は、本剤300mg群で49（5～115）日、プラセボ群で48（20～113）日であった。</p> <p><u>Day183までにRT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要解析）</u></p> <table border="1" data-bbox="391 831 1436 1010"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 300mg 群 (N=749)</th> <th>プラセボ群 (N=372)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数 (%)</td> <td>23 (3.1)</td> <td>17 (4.6)</td> </tr> <tr> <td>相対リスク減少率^{a)} (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">33.31 (-25.92, 64.68)</td> </tr> <tr> <td>p 値^{b)}</td> <td colspan="2">0.212</td> </tr> </tbody> </table> <p>解析対象集団：主要解析のデータカットオフ時点におけるFAS（最大の解析対象集団） 追跡期間中央値：本剤 300mg群49日、プラセボ群48日 a) 投与群を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定 b) 有意水準両側5%</p> <p><u>RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現までの期間（補足的解析：追加解析のデータカットオフ時点）</u> 有効性の主要評価項目の追跡期間における補足的解析として、RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現までの期間のKaplan-Meier曲線を作成し、Cox比例ハザードモデルによる解析を実施した。プラセボ群に対する本剤300mg群のハザード比は0.58であった（95%信頼区間：0.33, 1.02, p=0.051, log-rank検定）。</p>		本剤 300mg 群 (N=749)	プラセボ群 (N=372)	例数 (%)	23 (3.1)	17 (4.6)	相対リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	33.31 (-25.92, 64.68)		p 値 ^{b)}	0.212	
	本剤 300mg 群 (N=749)	プラセボ群 (N=372)											
例数 (%)	23 (3.1)	17 (4.6)											
相対リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	33.31 (-25.92, 64.68)												
p 値 ^{b)}	0.212												

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現までの期間のKaplan-Meier曲線（補足的解析）



Number of participants at risk

本剤300mg群	749	724	718	713	711	705	363
プラセボ群	372	357	350	344	339	337	167

解析対象集団：追加解析のデータカットオフ時点におけるFAS（最大の解析対象集団）

追跡期間中央値：本剤300mg群182日、プラセボ群178日

a) log-rank検定

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現についてのサブグループ解析（主要解析のデータカットオフ時点）

事前に計画された結果によるサブグループ解析では、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測であった被験者において、RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現割合は本剤300mg群で0.84%（6/715例）、プラセボ群で3.07%（11/358例）であった（相対リスク減少率＝73.17% [95%信頼区間：27.10, 90.13]）。

RT-PCR検査で陽性が確認された初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要解析、サブグループ解析）

		本剤 300mg 群	プラセボ群
ベースライン時の SARS-CoV-2 RT-PCR 検査結果	陽性	17/34 (50.00)	6/14 (42.86)
	陰性又は欠測	6/715 (0.84)	11/358 (3.07)

発現例数/被験者数（発現割合）

解析対象集団：主要解析のデータカットオフ時点におけるFAS（最大の解析対象集団）

追跡期間中央値：本剤300mg群49日、プラセボ群48日

【有効性：重要な副次評価項目】

重症又は致命的なSARS-CoV-2による感染症の症状の発現（主要解析のデータカットオフ時点）

RT-PCR検査で陽性が確認された重症又は致命的なSARS-CoV-2による感染症の症状の発現は、本剤300mg群では認められず（0/749例）、プラセボ群で1/372例（0.3%）に認められた。

【有効性：その他の副次評価項目】

SARS-CoV-2ヌクレオカプシド抗体の陽転の発現（主要解析のデータカットオフ時点）

治験薬投与後のSARS-CoV-2ヌクレオカプシド抗体の陽転（ベースライン時が陰性

で、治験薬投与後のいずれかの時点が陽性) が認められた被験者の割合は、本剤300mg群で5.2%、プラセボ群で4.8%であった。

治験薬投与後のCOVID-19関連死の発現 (主要解析のデータカットオフ時点)

主要解析のデータカットオフ時点において、治験薬投与後の被験者によるCOVID-19関連死の発現は認められなかった。

理由を問わない全死亡の発現 (主要解析のデータカットオフ時点)

主要解析のデータカットオフ時点において、理由を問わない全死亡の発現は認められなかった。

【安全性：主要評価項目】

有害事象、重篤な有害事象、診察を要した有害事象及び注目すべき有害事象 (安全性解析のデータカットオフ時点)

有害事象の発現割合は、本剤300mg群で229/749例 (30.6%) で、プラセボ群150/372例 (40.3%) であり、主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合1%以上) は下表のとおりであった。

主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合1%以上)

基本語	本剤300mg群 (N=749)	プラセボ群 (N=372)
有害事象	229 (30.6)	150 (40.3)
頭痛	50 (6.7)	36 (9.7)
鼻漏	32 (4.3)	12 (3.2)
咳嗽	31 (4.1)	19 (5.1)
疲労	29 (3.9)	22 (5.9)
口腔咽頭痛	29 (3.9)	16 (4.3)
鼻閉	25 (3.3)	18 (4.8)
発熱	22 (2.9)	16 (4.3)
COVID-19	18 (2.4)	20 (5.4)
疼痛	16 (2.1)	18 (4.8)
悪心	14 (1.9)	12 (3.2)
悪寒	14 (1.9)	15 (4.0)
尿路感染	12 (1.6)	11 (3.0)
下痢	11 (1.5)	14 (3.8)
筋肉痛	11 (1.5)	14 (3.8)
呼吸困難	10 (1.3)	7 (1.9)
嘔吐	8 (1.1)	4 (1.1)
背部痛	3 (0.4)	4 (1.1)
四肢痛	2 (0.3)	4 (1.1)

MedDRA version 24.0

解析対象集団：安全性解析のデータカットオフ時点における安全性解析対象集団 (FAS：最大の解析対象集団)

例数 (%), 各基本語をいずれかの投与群で1%以上発現した例数及び割合を集計した (同一事象を2件以上発現した場合は1回のみ集計した)。

追跡期間中央値：本剤 600mg 群 121 日、プラセボ群 118 日

副作用 (治験薬に関連すると判断された有害事象) の発現は、本剤300mg群で34例 (4.5%)、プラセボ群で22例 (5.9%) であった。発現割合1%以上の副作用は、本剤300mg群で頭痛9例 (1.2%)、プラセボ群で頭痛8例 (2.2%) であった。

死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は認めら

	<p>れなかった。安全性の主要解析のデータカットオフ後、追加解析のデータカットオフの間に死亡に至った有害事象は、本剤300mg群で2例（0.3%）（脳虚血及び転移性肺癌が各1例）、プラセボ群で1例（0.3%）（詳細不明）に認められた。</p> <p>重篤な有害事象の発現は、本剤300mg群で9例（1.2%）、プラセボ群で7例（1.9%）であった。重篤な有害事象の内訳は、本剤300mg群で腹痛、COVID-19、肺炎、過量投与（違法薬物の過量投与）、腰椎骨折、硬膜下血腫、副腎腺腫、大脳基底核出血、脳虚血、双極1型障害及び自殺企図が各1例であった。プラセボ群で肺炎、COVID-19肺炎、第2度熱傷、糖尿病性ケトアシドーシス、腎結石症、腎梗塞、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全及び評価不能の事象が各1例であった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。生命を脅かす可能性のある事象が本剤300mg群で1例2件（自殺企図、過量投与）認められたが、治験薬に関連しないと判断され、転帰は回復／消失であった。</p> <p>診察を要した有害事象は本剤300mg群64例（8.5%）、プラセボ群30例（8.1%）に認められた。</p> <p>注目すべき有害事象は各群5例に認められた。アナフィラキシー又はその他の重篤な過敏症反応は認められなかった。注射部位反応は、本剤300mg群4例（0.5%）、プラセボ群4例（1.1%）、「その他」（治験責任（分担）医師の判断で報告された事象）は、本剤300mg群で四肢痛1例、プラセボ群でそう痒症1例が認められた。</p>
--	---

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

以下の試験を実施予定。

- ・一般使用成績調査

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

一般名：カシリビマブ（遺伝子組換え）／イムデビマブ（遺伝子組換え）、ソトロビマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果などは、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁶⁻¹⁹⁾

チキサゲビマブ及びシルガビマブは、ヒト免疫グロブリンG1 κ モノクローナル抗体であり、Fc領域に消失半減期の延長を目的としてYTE置換^{a)}を、Fcエフェクター機能を低下させ抗体依存性感染増強（ADE）リスクを低減させる目的でTM置換^{b)}を導入している。チキサゲビマブ及びシルガビマブは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）上の重複しない部位に同時に結合することが可能で、SARS-CoV-2を中和しウイルスの宿主細胞への侵入を阻害する。また、RBD上の重複しない特異的なエピトープを標的とする2種の抗体を使用することで、ウイルス突然変異によるエスケープのリスクを軽減させる。

a) FcRn親和性を高めて抗体の半減期を延長する免疫グロブリン重鎖定常領域（Fc領域）のアミノ酸置換（M252Y/S254T/T256E）

b) Fc受容体及びC1qの結合を低下させる免疫グロブリン重鎖定常領域（Fc領域）のアミノ酸置換（L234F/L235E/P331S）

SARS-CoV-2スパイクタンパク質を標的とするチキサゲビマブ／シルガビマブによる宿主細胞へのウイルスの侵入阻害（イメージ図）



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*試験

① SARS-CoV-2スパイクタンパク質RBDへの結合^{19, 20)}

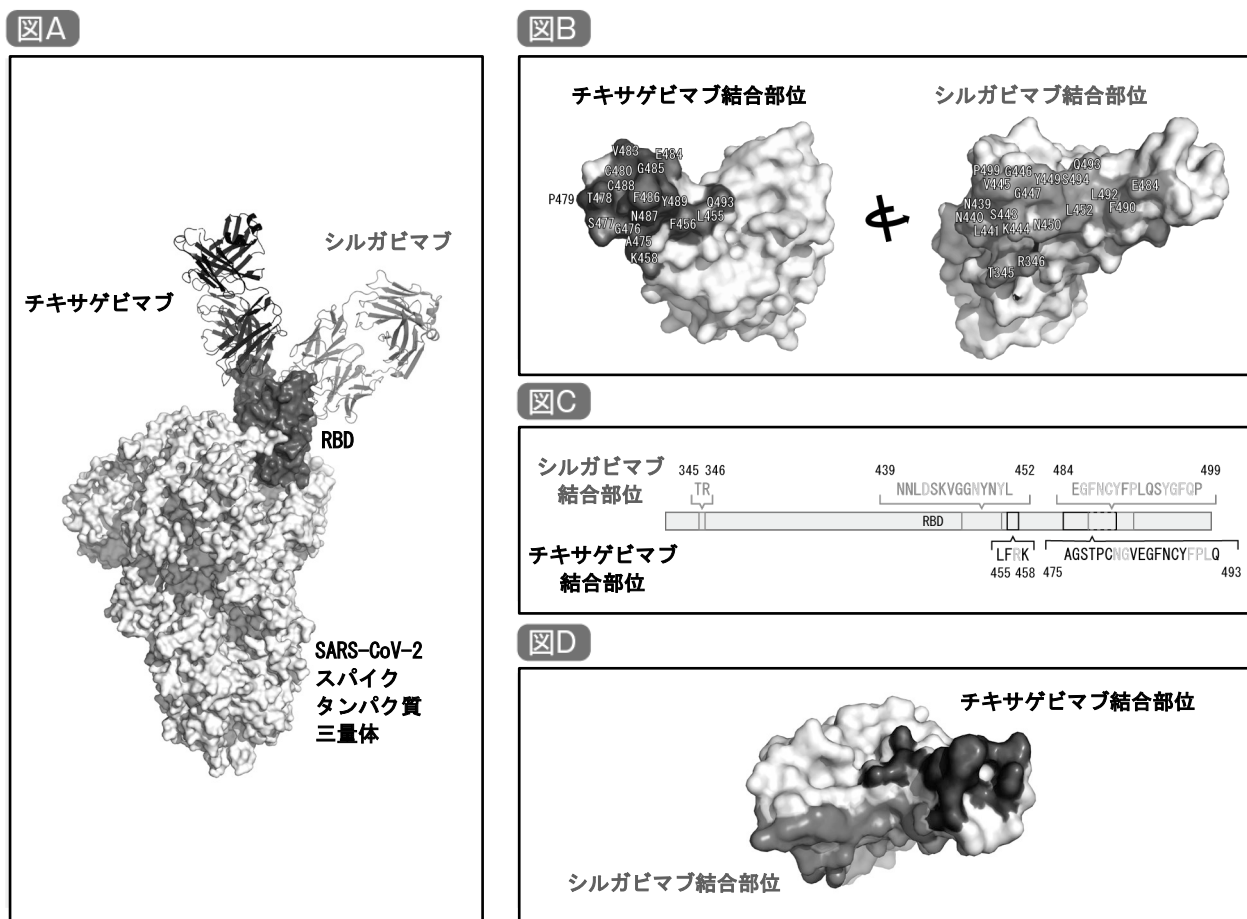
チキサゲビマブ、シルガビマブ及びこれらの併用（本剤）のSARS-CoV-2スパイクタンパク質三量体に対する結合親和性を表面プラズモン共鳴により測定した。チキサゲビマブ、シルガビマブ及びこれらの併用はSARS-CoV-2スパイクタンパク質三量体に低ナノモル濃度レベルの親和性で結合し、それぞれのSARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する平衡解離定数 (K_D) は2.76pM、13.0pM及び13.7pMであった。また、スパイクタンパク質のRBDとヒトACE2受容体との結合をそれぞれ0.32nM (48ng/mL)、0.53nM (80ng/mL) 及び0.43nM (65ng/mL) の IC_{50} 値で阻害した。

② SARS-CoV-2スパイクタンパク質RBD上の異なるエピトープへの結合^{18, 21, 22)}

チキサゲビマブ及びシルガビマブの親モノクローナル抗体 (mAb) であるCOV2-2196及びCOV2-2130は、電子顕微鏡画像で2つの抗体結合性フラグメント (Fab) がRBDに同時に結合したことから、SARS-CoV-2スパイクタンパク質三量体への結合に対して競合しないことが示された。同様に、チキサゲビマブ及びシルガビマブは、結合競合試験でRBDへの結合に対して互いに競合しないことが示された。

チキサゲビマブ及びシルガビマブとSARS-CoV-2スパイクタンパク質RBDとの複合体を用いてそれらのFabの結晶構造を解析したところ、チキサゲビマブ及びシルガビマブはSARS-CoV-2スパイクタンパク質のRBDに重複しない異なるエピトープで結合することが示された (図VI-1 B及びC)。

図 VI-1 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 RBD 上のチキサゲビマブ及びシルガビマブ結合部位



- 図A) チキサゲビマブとシルガビマブがスパイクタンパク質のRBDと結合した複合体 (PDBコード: 7L7E) のアップ型構造 (PDBコード: 6VSB) を示す。
- 図B) チキサゲビマブ及びシルガビマブの結合部位として同定された残基をRBD表面上に示す。結合部位をそれぞれのFabから5Å以内に原子を持つ残基として定義し、複合体構造 (PDBコード: 7L7D及び7L7E) を用いて解析した。
- 図C) チキサゲビマブのRBD結合部位 (AA 455-456、458、475-480、483-489、493) 及びシルガビマブのRBD結合部位 (AA 345-346、439-441、443-447、449-450、452、484、490、492-494、499) のマッピングを示す。
チキサゲビマブ (黒) 及びシルガビマブ (濃い灰色) の結合部位 (それぞれの色の枠及び文字) は隣接していない。各結合部位の外側の残基を薄い灰色で示す。結合部位が重なる領域は破線の囲みで示す。
- 図D) 複合体構造 (PDBコード: 7L7E) におけるチキサゲビマブ及びシルガビマブの結合部位を示したRBD (表面) の上面図

③ RBD-ACE2受容体相互作用に対する作用^{19, 20)}

スパイクタンパク質のRBDのACE2への結合に対するチキサゲビマブ、シルガビマブ及びその併用 (本剤) の阻害能を測定し、CR3022 (ACE2結合領域から遠い位置でRBDに結合し、RBDのACE2への結合を阻害しない対照mAb) と比較した。チキサゲビマブ、シルガビマブ及びその併用 (本剤) はRBD-ACE2相互作用に対して同程度の阻害能を示した (表VI-1)。一方、CR3022はRBDのACE2への結合をほとんど阻害しなかった。このことから、チキサゲビマブ、シルガビマブ単独及び併用 (本剤) でRBDのACE2への結合を阻害し、SARS-CoV-2感染を阻害すると考えられる。

表VI-1 RBD-ACE2相互作用に対する抗体の阻害能

試験物質	阻害能	
	IC ₅₀ (ng/mL)	IC ₅₀ (pM)
チキサゲビマブ	47.7 ± 2.0	318 ± 14
シルガビマブ	79.6 ± 0.4	531 ± 3
本剤 (チキサゲビマブ+シルガビマブ)	65.0 ± 3.8	433 ± 25
CR3022	ND	ND

ND：算出できず

④ ウイルス中和活性

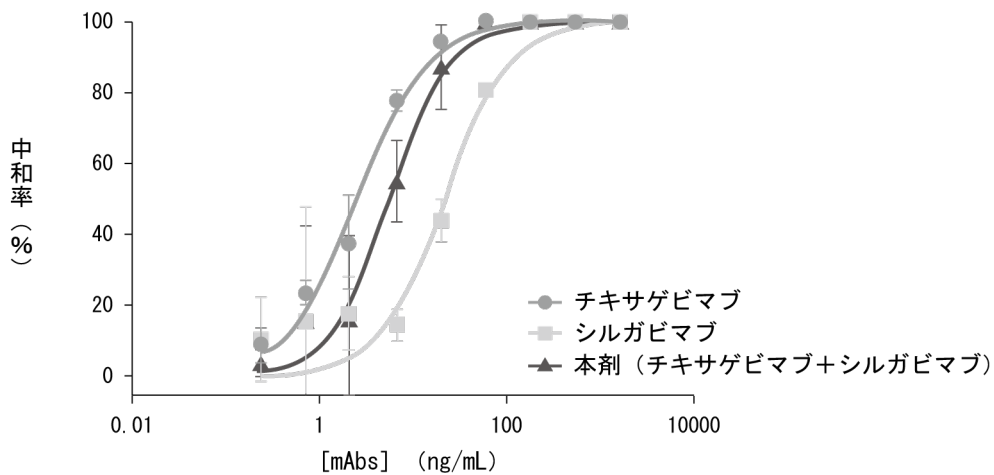
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020株) に対する中和活性^{19, 23)}

SARS-CoV-2ウイルス株であるUSA-WA1/2020株に対するチキサゲビマブ、シルガビマブ及びその併用（本剤）のウイルス中和活性を評価した。ウイルスの複製は感染後24時間の感染細胞数を測定してモニタリングし、感染細胞はSARS-CoV-2ヌクレオカプシドタンパク質に対する抗体を蛍光標識した。IC₅₀値は、少なくとも2つのマイクロ中和アッセイの非線形回帰曲線から計算し、感染細胞の50%減少に必要な抗体の濃度として表した。Vero E6細胞においてチキサゲビマブ、シルガビマブ及びその併用（本剤）はSARS-CoV-2 (USA-WA1/2020株) をそれぞれ60.7pM (9ng/mL)、211.5pM (32ng/mL) 及び65.9pM (10ng/mL) のIC₅₀値で中和した（表VI-2）。SARS-CoV-2に対するチキサゲビマブ、シルガビマブ及びその併用（本剤）の中和曲線を図VI-2に示す。

表VI-2 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020株) に対する阻害能

抗体	マイクロ中和アッセイにより決定された IC ₅₀ 値 (ng/mL)
チキサゲビマブ	9 ± 7
シルガビマブ	32 ± 10
本剤 (チキサゲビマブ+シルガビマブ)	10 ± 5

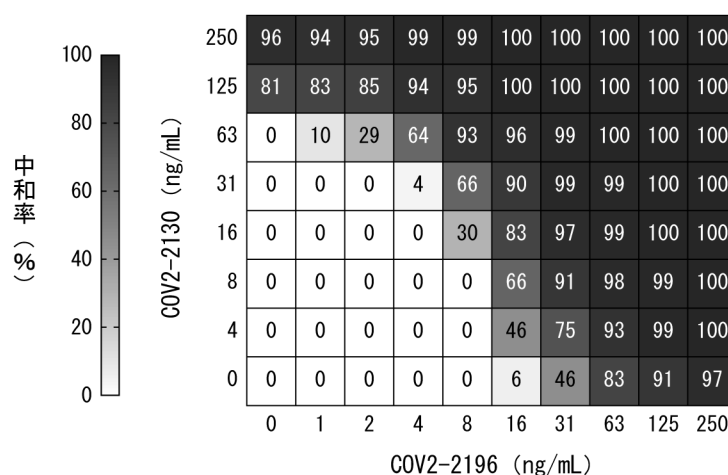
図VI-2 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020株) に対する *in vitro* 中和活性



ウイルス中和におけるチキサゲビマブとシルガビマブとの相乗効果^{18, 24)}

チキサゲビマブ及びシルガビマブのそれぞれの親mAbであるCOV2-2196及びCOV2-2130をSARS-CoV-2の阻害に関する用量反応中和マトリックスで評価した。中和反応の値と、相乗スコアリングモデル²⁵⁾により算出された反応予測値とを比較したところ、これら2種類のmAbの併用により相乗効果が得られることが明らかになった。併用時のmAb濃度が79ng/mL (COV2-2196が16ng/mL、COV2-2130が63ng/mL) のとき、それぞれのmAbの250ng/mLと同じ活性が認められた。

図VI-3 SARS-CoV-2に対する相乗的な中和活性
用量反応中和マトリックス



⑤ YTE置換によるFcRnへの結合に対する作用^{19, 26)}

結合親和性は、pH6.0でのヒト及びバニクイザルFcRnの結合を固定化し滴定したmAbとの表面プラズモン共鳴によって測定した。本剤を構成する2種類の抗体は、Fcの重鎖定常領域であるCH2にYTEアミノ酸置換を有している。このYTE置換により、エンドソームにおけるより低いpHでFcRnに対する抗体の親和性が高まるため、抗体の再循環が促進され、血清中半減期が延長される^{27, 28)}。YTE置換を有する抗体で予想されるように、チキサゲビマブ及びシルガビマブは低pH (pH = 6.0) においてヒトのFcRnへの親和性が、チキサゲビマブ-TM及びシルガビマブ-TM (YTE置換が無いそれぞれのFc対照) と比較してそれぞれ約9及び8倍高かった。チキサゲビマブ及びシルガビマブで認められたFcRnへの親和性の増加により半減期が延長した。

⑥ TM置換によるFcγR及び補体C1qへの結合に対する作用^{19, 26)}

TM置換によりFcγRへの結合及びFcを介したエフェクター機能が著しく低下することが示されている²⁹⁾。チキサゲビマブ及びシルガビマブでは、Fc領域へのTM置換の導入によりこれらのFcγR及び補体C1qへの結合が減少し、COVID-19の病態に寄与する可能性があるADE及び免疫応答の不適切な活性化のリスクが制限されている。結合試験において、チキサゲビマブ及びシルガビマブは種々のFcγR及び補体成分C1qへの結合が、チキサゲビマブ-WT及びシルガビマブ-WT (TM置換が無い野生型の抗体) と比較して減少していることが確認された。ヒトへの本剤投与後に得られた生理学的な血清中濃度 (約50、150及び450 μg/mL) で測定したとき、チキサゲビマブ-WT及びシルガビマブ-WTは、アイソタイプ対照mAbのR347 (これもTM及びYTE置換が無い) と同様に、ヒトFcγRI、FcγRIIa、FcγRIIIa (158F)、FcγRIIIa (158V) 及びC1qに濃度依存的に結合した。一方、生理学的な血清中濃度のチキサゲビマブ及びシルガビマブはFcγR及びC1qへの結合が減少していたか、又は認められなかった。

⑦ Fcエフェクター機能^{19, 30)}

チキサゲビマブ、シルガビマブ及びその併用（本剤）の免疫細胞結合能、貪食作用媒介能、スパイクコード標的溶解能又はスパイク依存性補体カスケード開始能を、TM及びYTE置換が無いそれらのWT Fc対照と比較評価した。その結果、本剤は*in vitro*において、TM及びYTE置換が無い抗体と比較して、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性NK細胞活性（ADNKA）、抗体依存性補体沈着（ADCD）活性を含むFcエフェクター機能が低下又は消失した（表VI-3）。

表VI-3 TM及びYTE置換とFcエフェクター機能

抗体	Fc エフェクター機能アッセイによる活性比 (<i>in vitro</i>)					
	ADCP Neutrophils	ADCP THP-1	ADCC	ADCD	ADNKA	ADE
チキサゲビマブ	-	+	-	-	-	-
シルガビマブ	-	+	-	-	-	-
本剤 ^{a)}	-	+	-	-	-	-
チキサゲビマブ-WT	++	+++	++	+++	+++	-
シルガビマブ-WT	+++	+++	++	+++	++	-
本剤 ^{a)} -WT	++	+++	+++	+++	+++	-
陽性対照 ^{b)} mAb 1	+++	+++	+++	+++	++	+++
陽性対照 ^{b)} mAb 2	+++	+++	++	+++	+++	+
陽性対照 ^{b)} mAb 3	++	+++	+++	+++	+++	+++
陰性対照 ^{b)} mAb	-	-	-	-	-	-

Neutrophils：好中球、THP-1：ヒト単球細胞株

-：AUC < 25%、+：AUC ≥ 25-50%、++：AUC ≥ 50-75%、+++：AUC ≥ 75%

a) チキサゲビマブ及びシルガビマブ

b) TM及びYTE置換が無い別のmAbとして、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のRBDも標的とする陽性対照mAb及びエボラウイルス糖タンパク質を標的とする陰性対照mAbを使用

⑧ 抗体依存性感染増強（ADE）^{19, 30)}

本剤、チキサゲビマブ又はシルガビマブの抗体依存性ウイルス感染増強媒介能を、ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子をコードするスパイク偽型レンチウイルスを用いて*in vitro*で評価した。Raji細胞（FcγR2aを発現し、ACE2を発現しないヒトB細胞株）におけるウイルスの侵入及び複製を、ルシフェラーゼ活性により0.125~1μg/mLのmAb濃度で測定した。完全なFcエフェクター機能を有するSARS-CoV-2スパイクタンパク質RBDに対する陽性対照抗体は、抗体非存在下での感染と比較して、ルシフェラーゼ活性及び感染率を5~20倍増加させた。一方、本剤、チキサゲビマブ及びシルガビマブでは更なるルシフェラーゼ活性はほとんど又は全く検出されなかったことから、これらの抗体はヒト免疫細胞においてFcγRを介したウイルスの侵入及び複製を媒介しないことが示された。

⑨ 抗ウイルス薬耐性

中和作用に対する結合部位の多型の影響^{21, 31)}

ネガティブ染色を用いた電子顕微鏡法及び低温電子顕微鏡法による試験において、本剤の結合部位（各Fabの半径5Å以内にあるスパイクタンパク質のアミノ酸と定義する）の解析を実施した。GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data) ゲノムデータベース (<https://www.gisaid.org/>) に登録された全てのSARS-CoV-2分離株（N=2,620,237、2021年9月2日まで）において、チキサゲビマブの結合部位及びシルガビマブの結合部位の大半のアミノ酸残基（それぞれ17個中14個、19個中16個）が99%超保存されており、残りの残基の配列保存率は67.17%~97.85%であった。

SARS-CoV-2株の中で、*in vitro*で検出されたシルガビマブ耐性関連の置換であるR346I、K444E及びK444Rを有する変異株の出現頻度は低かった (<0.01%)。しかし、RBDの特徴的な置換であるE484K (beta株、gamma株、eta株及びmu株等) 又はT478K (delta株等) を有する変異株の出現及び伝播に一致して、流行株 (N=586,022、2021年5月16日～2021年8月16日) におけるE484及びT478の保存率はそれぞれ94.4%及び30.4%であった。これらの解析を更に行うため、SARS-CoV-2偽型ウイルス中和アッセイで本剤の結合部位の多型41種類のうち20種類について、表現型への影響を評価した。予備的な*in vitro*データから、本剤はチキサゲビマブ又はシルガビマブの結合部位の置換 (T478Kを含む) を有する変異株に対して完全又はほぼ完全な中和活性を保持していることが示された。本剤の結合部位の置換であるE484K又はQ493Rを有する変異株は本剤の中和作用に対する感受性が低下していた (それぞれ2.1分の1～5.4分の1及び3.4分の1に低下)。

中和作用に対するエスケープ変異株の検出^{22,32)}

抗体に対するエスケープのマッピング実験において、ほぼ全ての可能なアミノ酸置換を含む酵母ディスプレイRBD変異体ライブラリーをチキサゲビマブ、シルガビマブ又はその併用 (本剤) の存在下で発現させ、抗体の結合を減少させるRBD変異を発現する酵母細胞を選別し、シーケンシングを行った。チキサゲビマブではF486及びN487の、シルガビマブではK444の多くの置換においてエスケープ率が1に近かったことから、これらのアミノ酸残基はmAbの結合に大きく寄与していることが示された。しかし、その両方 (本剤) では、エスケープ率が0.2を超えるアミノ酸置換は認められなかった。

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。

SARS-CoV-2の懸念される変異株及び注目すべき変異株に対する中和試験³³⁾

流行中のSARS-CoV-2変異株で特定された個々のスパイク置換を有する偽型ウイルスの中和アッセイにおいて、チキサゲビマブ単剤への感受性が低下した変異株は、Q414R (4.6分の1)、L455F (2.5分の1～4.7分の1)、G476S (3.3分の1)、E484D (7.1分の1)、E484K (6.2分の1～12分の1)、E484Q (2.7分の1～3.0分の1)、F486S (600分の1未満)、F486V (121分の1～149分の1)、Q493K (2.4分の1～3.2分の1)、Q493R (7.9分の1)、E990A (6.1分の1) 又はT1009I (8.2分の1) を有する株であり、シルガビマブ単剤への感受性が低下した変異株はR346I (200分の1未満)、K444E (200分の1未満)、K444Q (200分の1未満)、K444R (200分の1未満)、V445A (21分の1～51分の1)、G446V (4.2分の1)、N450K (9.1分の1) 又はL452R (5.6分の1～5.8分の1) を有する株であった。チキサゲビマブとシルガビマブの併用に対する感受性が低下した変異株はE484K (2.1分の1～5.4分の1)、Q493R (3.4分の1)、E990A (5.7分の1) 又はT1009I (4.5分の1) を有する株であり、低下の程度は小さかった。

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EC₅₀値は野生型の0.3～3.8倍であった。

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EC₅₀は野生型の0.7～7.5倍であった。

**表 VI-4 チキサゲビマブ及びシルガビマブの併用（本剤）による
偽型ウイルス及び実ウイルスの SARS-CoV-2 変異株の置換に対する中和データ**

Pango 系統	WHO ラベル	主な変異	IC ₅₀ の変化倍率 ^{a)}	
			偽型ウイルス ^{b)}	実ウイルス ^{c)}
懸念される変異株				
B. 1. 1. 7 (英国)	alpha 株	N501Y	1. 0-5. 2	0. 4-1. 4
B. 1. 351 (南アフリカ)	beta 株	K417N:E484K: N501Y	2. 5-5. 5	0. 9-3. 8
P. 1(ブラジル)	gamma 株	K417T:E484K: N501Y	0. 8-1. 7	0. 4-2. 0
B. 1. 617. 2 (インド)	delta 株	L452R:T478K	1. 0-1. 2	0. 6-1. 0
注目すべき変異株				
B. 1. 525 (複数国)	eta 株	E484K	1. 8-3. 1	ND
B. 1. 526 (米国)	iota 株	E484K	0. 8-3. 4	0. 3-1. 8
B. 1. 617. 1 (インド)	kappa 株	L452R:E484Q	0. 9-3. 4	0. 5-1. 3
C. 37 (ペルー)	lambda 株	L452Q:F490S	0. 7	ND
B. 1. 621 (コロンビア)	mu 株	R346K:E484K: N501Y	7. 5	ND

a) 野生型参照株と比較した変異株の IC₅₀ の変化倍率

b) alpha 株及び delta 株においては、同系統内では検出されない、又は極めて低いレベルで検出されるアミノ酸変異 (alpha 株 : +L455F, E484K, F490S, Q493R 及び/又は S494P, delta 株 : +K417N) を追加で有するものの結果を含む。

c) alpha 株においては、同系統内では検出されない、又は極めて低いレベルで検出されるアミノ酸変異 (+E484K 又は S494P) を追加で有するものの結果を含む。

ND : not determined (未確定)

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EC₅₀はそれぞれ野生型の12~30、176、5. 4及び2. 8~16倍であった。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EC₅₀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。

2) *in vivo*試験

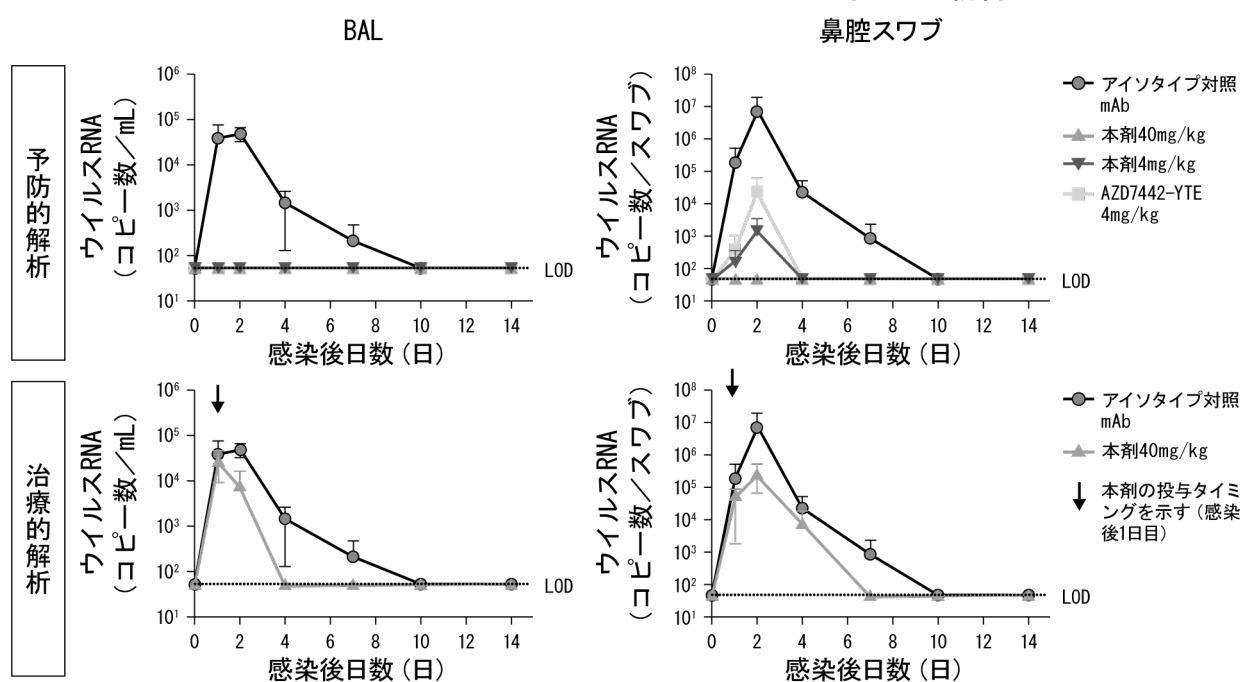
① 非ヒト霊長類モデルにおけるSARS-CoV-2感染に対する予防的又は治療的投与（アカゲザル・カニクイザル）^{19, 34)}

SARS-CoV-2感染からの防御作用

2種類のSARS-CoV-2感染非ヒト霊長類モデル（1つはアカゲザルのモデル、もう1つはカニクイザルのモデルであり、いずれの動物種もヒトでみられる軽症又は中等症のCOVID-19を呈する）で本剤を評価した。各試験において、3~4例の非ヒト霊長類にアイソタイプ対照抗体を40mg/kgの用量で若しくは本剤を40~0. 04mg/kgの用量範囲でウイルス接種3日前に静脈内点滴投与するか（予防的解析）、又は本剤を40mg/kgの用量でウイルス接種24時間後に投与した（治療的解析）。ウイルス除去におけるFcエフェクター機能の寄与を評価するため、各試験で1つの群にAZD7442-YTE (YTE置換を有するがTM置換が無いmAb) を予防的（4mg/kg、アカゲザルの試験）又は治療的（40mg/kg、カニクイザルの試験）に投与した。アカゲザルに100, 000pfuのSARS-CoV-2 USA-WA1/2020株を0日目に接種した。ウイルス接種14日後までBAL（気管支肺胞洗浄）及び鼻腔スワブ検体中SARS-CoV-2ウイルスsgmRNAをqRT-PCRにより測定した。アイソタイプ対照を予防的に投与したアカゲザルでは、感染後2

日目にウイルスsgmRNAが最高値となり、BAL及び鼻腔スワブ検体中に検出されたsgmRNA量の平均値はそれぞれ $4.67 \log_{10}$ copies/mL及び $6.86 \log_{10}$ copies/swabであった(図VI-4)。一方、本剤及びAZD7442-YTEを投与したアカゲザルのBAL検体ではsgmRNAが検出されなかった(図VI-4)。鼻腔スワブ検体については、低レベルのsgmRNAが、本剤を4mg/kgの用量で投与したアカゲザル4例中2例(3.32 及び $3.60 \log_{10}$ copies/swab)及びAZD7442-YTEを投与した4例中1例($4.94 \log_{10}$ copies/swab)で一過性(2日目のみ)に検出された(図VI-4)。本剤を4mg/kg(ヒトの300mgの用量に相当)で投与したアカゲザルのBAL検体でも検出可能なレベルのsgmRNAが認められなかったことから、アカゲザルに本剤を予防的に投与するとSARS-CoV-2の下気道感染から防御されることが示された。非TM改変AZD7442(AZD7442-YTE)とTM改変AZD7442(本剤)は同程度の*in vivo*効力を示したことから、本モデルにおいてFcエフェクター機能及び補体結合の消失による有効性への影響は認められなかった。アカゲザルに100,000pfuのSARS-CoV-2を接種した24時間後に本剤を投与したとき、アイソタイプ対照を投与した非ヒト霊長類と比較して、感染48時間後のBAL及び鼻腔スワブ検体中ウイルスsgmRNA最高値は低下しなかったが、本剤の投与によりウイルスの除去が促進され、対照mAbでは感染10日後にウイルスsgmRNAが消失したのに対し、本剤ではBAL及び鼻腔スワブ中ウイルスsgmRNAがそれぞれ感染後4及び7日以内に消失した(図VI-4)。

図VI-4 アカゲザルにおけるSARS-CoV-2感染からの防御



BAL及びqRT-PCRによって測定された鼻腔スワブ中の平均ウイルスsgmRNA濃度±標準偏差を示す。

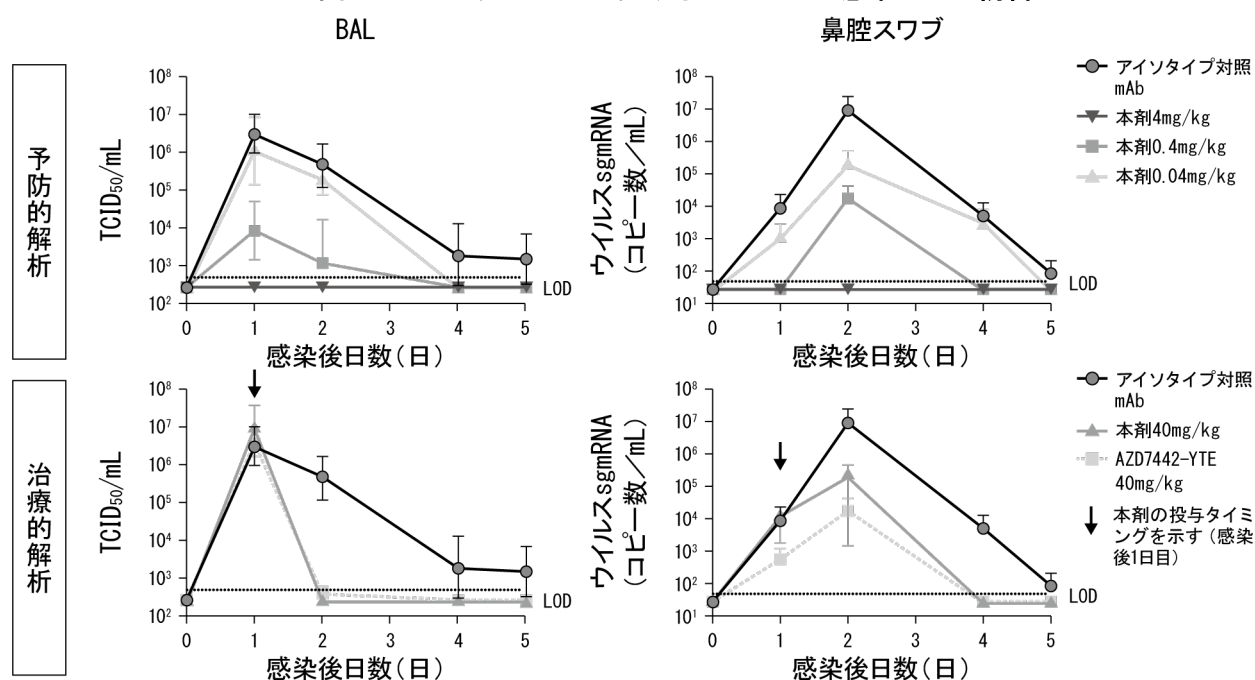
BAL：気管支肺胞洗浄、LOD：検出限界、qRT-PCR：定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応、sgmRNA：サブゲノミックmRNA

2つ目の試験では、カニクイザルに100,000TCID₅₀(50%培養細胞感染価)のSARS-CoV-2 USA-WA1/2020株を0日目に接種し、ウイルス接種5日後までBAL及び鼻腔スワブ中SARS-CoV-2量を測定した。本剤を予防的に投与したとき、ウイルス感染価が用量依存的に低下し、アイソタイプ対照抗体と比較して、BAL及び鼻腔スワブ中ウイルスsgmRNA濃度が低下した(図VI-5)。

いずれの非ヒト霊長類試験においても、本剤の予防的投与(4mg/kgの用量：ヒトの300mgの用量に相当)によるSARS-CoV-2感染からの防御が示された。また、アカゲザルの試験結

果に一致して、カニクイザルに本剤を40mg/kgの用量で治療的に投与したときアイソタイプ対照よりも速いウイルス除去が認められた（図VI-5）。本剤の投与により、AZD7442-YTE（TM置換が無い）と同じ用量で同程度にウイルス力価が低下したことから、SARS-CoV-2感染の治療にFcエフェクター機能及び／又は補体結合は必要ないことが示唆された。また、SARS-CoV-2接種に関連して、mAb投与による予測できない所見は認められなかった。

図VI-5 カニクイザルにおけるSARS-CoV-2感染からの防御



BAL中の平均感染性ウイルス価（TCID₅₀）±標準偏差、及びqRT-PCRによって測定された鼻腔スワブ中の平均ウイルスsgmRNA濃度±標準偏差を示す。

BAL：気管支肺胞洗浄、LOD：検出限界、qRT-PCR：定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応、sgmRNA：サブゲノミックmRNA

② ハムスターにおけるSARS-CoV-2感染に対する予防的又は治療的投与³⁵⁾

本剤の *in vivo* 有効性について、ハムスターSARS-CoV-2感染モデルを用いて評価した。げっ歯類動物種ではYTE置換を有するIgGの消失が速いため、ハムスターを用いた本試験では、AZD7442-TM（TM置換が導入されておりYTE置換は導入されていない）を用いて実施した。予防的投与試験では、ハムスターにアイソタイプ対照抗体又はAZD7442-TMを2mgまでの用量でSARS-CoV-2感染1日前に腹腔内投与した。治療的投与試験では、ハムスターにアイソタイプ対照mAb又はAZD7442-TMを5mgまでの用量でウイルス接種24又は48時間後のいずれかの時点で腹腔内投与した。ハムスターの体重を毎日測定し、感染3又は7日後に肺のウイルス学的及び組織学的評価を行った。

SARS-CoV-2感染からの防御作用³⁵⁾

予防的投与試験では、アイソタイプ対照抗体を投与したハムスターでSARS-CoV-2感染後1週目に最大5%の体重減少が認められたが、AZD7442-TMの予防的投与により体重減少から用量依存的に防御された。AZD7442-TMを予防的に投与したとき、感染ハムスターの肺におけるSARS-CoV-2の複製及び排出が用量依存的に阻害された。2mg群において感染後3日目までにウイルス感染価が検出限界未満となり、対照ハムスターと比較して肺におけるウイルスsgmRNA濃度が約3 log₁₀ copies/mL低下し、ウイルスgRNA濃度が2 log₁₀ copies/mL超低下し

た。

治療的投与試験では、アイソタイプ対照mAbを投与したハムスターでSARS-CoV-2感染後1週目に約5%の体重減少が認められた。一方、感染24又は48時間後にAZD7442-TMを投与したときのいずれにおいても体重減少から防御された。AZD7442-TMの投与により感染ハムスターの肺におけるウイルス量が用量依存的に減少し、感染24時間後に5mgの用量で投与したとき、感染後3日目までにウイルスsgmRNA濃度が2 log₁₀超低下し、ウイルスgRNA濃度が1 log₁₀超低下した。

プラークアッセイでは、アイソタイプ対照mAbを投与したハムスターの感染3日目の肺ホモジネート中のウイルス感染価は5 log₁₀ pfu/mL超であったのに対し、AZD7442-TMを投与したハムスターのウイルス感染価は0.5 mgでも検出限界未満となり、AZD7442-TMの感染後投与によりハムスターのSARS-CoV-2感染価を減少させる効果が示された。

SARS-CoV-2誘導性の肺損傷及び炎症に対する作用³⁵⁾

SARS-CoV-2感染ハムスターの肺の炎症及び肺胞損傷を、H&E染色（ヘマトキシリン・エオジン染色）切片を用いて評価した。SARS-CoV-2感染と最もよく関連付けられる種々の病理学的病変（炎症、2型肺細胞過形成、上皮壊死、フィブリン沈着及び／又は出血並びに中隔の線維性変化）について、感染後7日目のハムスターの肺では、感染後3日目と比較してより重度又は顕著なSARS-CoV-2感染関連病変が認められた。AZD7442-TMを予防的又は治療的に投与したとき、感染ハムスターの肺における炎症及び病理学的病変が用量依存的に軽減された。AZD7442-TMを感染24又は48時間後に治療的に投与したときの両方で、中和作用を示す用量未満の用量（肺のウイルス量の明らかな減少がみられなかった用量）においても、炎症及び肺胞損傷に対する保護効果及び病理学的スコアの減少が認められた。

3) 臨床試験成績

① 耐性

TACKLE試験におけるCOVID-19発症例に対する塩基配列解析（海外データ）^{9, 36)}

TACKLE試験においてベースライン時の来院で感染したウイルスの塩基配列解析が可能であった被験者は903例中834例（本剤600mg群：452例中413例、プラセボ群：451例中421例）であり、アレル頻度25%以上で懸念される変異株又は注目すべき変異株に感染していた被験者の内訳は、alpha株（本剤600mg群139例及びプラセボ群119例）、beta株（本剤600mg群0例及びプラセボ群1例）、gamma株（本剤600mg群37例及びプラセボ群46例）、delta株（本剤600mg群33例及びプラセボ群33例）、lambda株（本剤600mg群11例及びプラセボ群9例）、mu株（本剤600mg群0例及びプラセボ群2例）であった。

表VI-5 ベースラインにおけるSARS-CoV-2スパイクタンパク質の懸念すべき変異株及び注目すべき変異株、並びにDay29までの重症COVID-19又は死亡の相対的リスク減少 (TACKLE試験)

Pango 系統	WHO ラベル	発現例数/被験者数 (発現割合)			相対リスク減少率 (%) 95%信頼区間 ^{a)}
		本剤 600mg 群 (N=413)	プラセボ群 (N=421)	合計 (N=834)	
懸念すべき変異株					
B. 1. 1. 7	alpha 株	7/139 (5.0%)	7/119 (5.9%)	14/258 (5.4%)	16.00 (-134.74, 69.94)
B. 1. 351	beta 株	0/0 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	NE
P. 1	gamma 株	0/1 (0%)	0/0 (0%)	0/1 (0%)	NE
P. 1_1	gamma 株	3/37 (8.1%)	8/46 (17.4%)	11/83 (13.3%)	50.08 (-76.85, 85.91)
B. 1. 617. 2	delta 株	1/33 (3.0%)	4/33 (12.1%)	5/66 (7.6%)	70.64 (-107.42, 95.84)
注目すべき変異株					
C. 37	lambda 株	0/11 (0%)	1/9 (11.1%)	1/20 (5%)	100 (NE, NE)
B. 1. 621	mu 株	0/0 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	NE
B. 1. 621. 1	mu 株	0/0 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	NE

NE : 評価不能

a) 対応する系統が 20 例以上の場合に Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出した。

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ェードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性が検討され、EC₅₀は野生型の10倍未満であった³⁶⁾ (TACKLE試験については「V. 5. (4)1)有効性検証試験」の項参照)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

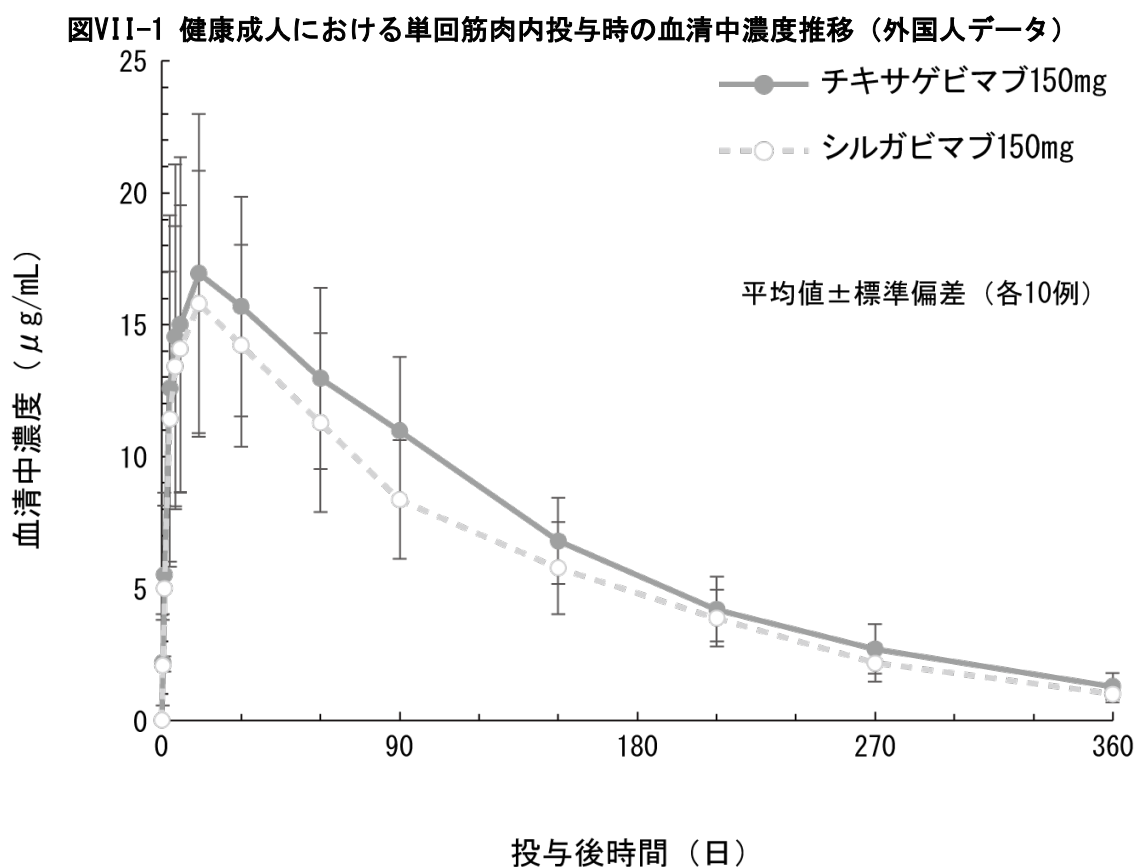
(1) 治療上有効な血中濃度³⁷⁾

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回筋肉内投与（外国人データ）⁷⁾

海外第 I 相試験（D8850C00001試験）において、外国人健康成人に本剤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。



表VII-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)	例数	T _{max} (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·day/mL)	T _{1/2} (day)
チキサゲビマブ	150	10	13.96 [3.05-29.99]	16.52 (35.56)	2526 (29.75)	87.76 (14.56)
シルガビマブ	150	10	13.98 [3.05-60.23]	15.27 (38.53)	2130 (31.25)	79.78 (9.649)

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）

AUC_{0-∞}：投与後0時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

2) 単回筋肉内投与（日本人データ）⁸⁾

国内第 I 相試験（D8850C00005試験）において、日本人健康成人に本剤300mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mg）又は600mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各300mg）を単回筋肉内投与した際の薬物動態パラメータ（表VII-2）は以下のとおりであった。

表VII-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)	例数	T _{max} (day)	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0-30d} (μ g \cdot day/mL)
チキサゲビマブ	150	6	14.04 [5.04-14.04]	21.10 (18.89)	557.7 (17.59)
	300	6	10.54 [5.04-14.03]	39.29 (36.37)	1021 (34.70)
シルガビマブ	150	6	14.04 [7.07-14.05]	21.30 (14.93)	553.5 (13.91)
	300	6	14.03 [3.09-30.05]	37.90 (42.84)	963.7 (43.04)

幾何平均値（変動係数%）、T_{max}：中央値[範囲]

AUC_{0-30d}：投与後0時間から30日までの血清中濃度－時間曲線下面積

3) 単回静脈内投与（外国人データ）⁷⁾

海外第 I 相試験（D8850C00001試験）において、外国人健康成人に本剤300～3,000mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150～1,500mg）を単回静脈内投与^{注)}した際の薬物動態パラメータ（表VII-3）は以下のとおりであった。

表VII-3 外国人健康成人における単回静脈内投与^{注)}時の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	例数	T _{max} (day)	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot day/mL)	T _{1/2λz} (day)
チキサゲビマブ	150	10	0.04 [0.02-0.33] ^{a)}	53.71 (10.24) ^{a)}	3677 (13.75) ^{a)}	86.97 (5.195) ^{a)}
	500	10	0.04 [0.02-0.05]	162.2 (11.31)	9893 (12.58) ^{a)}	92.38 (17.23) ^{a)}
	1,500	10	0.10 [0.06-0.13]	505.8 (10.54)	31850 (10.85)	91.27 (7.827)
	1,500 [同時] ^{b)}	10	0.05 [0.05-0.05]	447.8 (8.980)	31850 (11.89)	95.33 (11.06)
シルガビマブ	150	10	0.02 [0.02-0.96] ^{a)}	51.69 (12.31) ^{a)}	3276 (14.17) ^{a)}	91.08 (9.152) ^{a)}
	500	10	0.02 [0.02-0.34]	154.3 (14.66)	9712 (11.69) ^{a)}	83.05 (16.22) ^{a)}
	1,500	10	0.06 [0.06-0.33]	465.5 (11.09)	29860 (11.71)	88.52 (9.086)
	1,500 [同時] ^{b)}	10	0.05 [0.05-0.33]	419.3 (11.62)	30030 (11.82)	87.17 (10.78)

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

T_{1/2 λ z}：終末相における消失半減期

AUC_{0-∞}：投与後0時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

a) n=9

b) 2種類の抗体を1つの点滴バッグを用いて同時投与

注) 承認外の用法及び用量を含む（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

4) 単回静脈内投与（日本人データ）⁸⁾

国内第 I 相試験（D8850C00005試験）において、日本人健康成人に本剤300mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mg）又は1,000mg（各500mg）を単回静脈内投与^{注)}した際の薬物動態パラメータ（表VII-4）は以下のとおりであった。

表VII-4 日本人健康成人における単回静脈内投与^{注)}時の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-30d} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
チキサゲビマブ	150	12	56.95 (12.02)	906.7 (7.660)
	500	6	171.8 (10.39)	2842 (14.05)
シルガビマブ	150	12	56.21 (11.68)	920.4 (9.494)
	500	6	166.4 (8.631)	2681 (12.37)

幾何平均値 (変動係数%)

AUC_{0-30d} : 投与後 0 時間から 30 日までの血清中濃度-時間曲線下面積

注) 承認外の用法及び用量を含む (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析又は母集団薬物動態解析 (1次吸収 [筋肉内投与のみ] 及び1次消失を伴う2-コンパートメントモデル)

(2) 吸収速度定数 (外国人データ)³⁷⁾

母集団薬物動態解析における筋肉内投与した際の吸収速度定数 (KA) はチキサゲビマブで 0.109day^{-1} 、シルガビマブで 0.106day^{-1} であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

母集団薬物動態解析における本剤、チキサゲビマブ及びシルガビマブの終末相における消失半減期の中央値はそれぞれ90.6日、88.8日及び84.4日と推定された (外国人データ)³⁷⁾。

(4) クリアランス (外国人データ)

海外第 I 相試験 (D8850C00001試験) において、外国人健康成人10例に本剤300mg (チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mg) を単回筋肉内投与した際の見かけの全身クリアランス (CL/F) は、チキサゲビマブ 0.06174L/day 及びシルガビマブ 0.07383L/day であった⁷⁾。

母集団薬物動態解析におけるチキサゲビマブ及びシルガビマブのクリアランスの母集団平均はそれぞれ 0.0405L/day (個体間変動: 21.3%) 及び 0.0412L/day (個体間変動: 29.3%) であった³⁷⁾。

(5) 分布容積 (外国人データ)

海外第 I 相試験 (D8850C00001試験) において、外国人健康成人10例に本剤300mg (チキサゲビマブ及びシルガビマブ各150mg) を単回筋肉内投与した際の終末相における見かけの分布容積 (V_z/F) は、チキサゲビマブ 7.771L 及びシルガビマブ 8.471L であった⁷⁾。

母集団薬物動態解析におけるチキサゲビマブ及びシルガビマブの中央コンパートメントの分布容積 (V_2) はそれぞれ 2.72L 及び 2.48L 、末梢コンパートメントの分布容積 (V_3) はそれぞれ 2.64L 及び 2.57L であった³⁷⁾。

- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1次吸収（筋肉内投与のみ）及び1次消失を伴う2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因³⁷⁾

海外第I相試験（IM及びIV投与群）と第III相試験の薬物動態データを併合して母集団薬物動態モデルを構築し、本剤の薬物動態を明らかにするとともに、人口統計及び腎機能又は肝機能などの共変量が曝露量に及ぼす影響を評価した。

母集団薬物動態解析では、体重、性別、年齢（65歳未満及び65歳以上）及び糖尿病の有無が統計学的に有意な共変量として特定されたが、これらの共変量を含めた定量的影響をシミュレーションした結果、本剤の薬物動態に対して臨床的に意味のある変化を及ぼさなかったことから用量調整は不要と考えられた。また、特定の集団に関連する臨床的に注目すべきその他の共変量（人種、民族、肥満、腎機能障害、肝機能障害、心血管疾患）についても評価しているが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

<小児における薬物動態（外国人データ）>

12歳以上で体重40kg以上の小児におけるCOVID-19予防を目的とした本剤投与の根拠として、母集団薬物動態モデルを用いた追加のシミュレーションを行った。全体集団（体重範囲：36～177kg）に対する小児（体重範囲：40～95kg）のAUC比（小児／全体）の中央値及び90%予測区間は、投与後3ヵ月で1.09（1.04～1.15）、投与後9ヵ月では1.08（1.04～1.16）であり、同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。このシミュレーションにより、当該小児集団では、平均的な成人集団と比較して曝露量の増加がわずかであると予測されたことに加え、本剤300mg及び600mg筋肉内投与における安全性プロファイルを検討した結果、試験未実施ではあるものの12歳以上で体重40kg以上の小児における本剤の使用は妥当と考えられた。

4. 吸収

外国人健康成人に本剤300mg（各150mg）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、チキサゲビマブが68.69%、シルガビマブが65.02%と推定された（外国人データ）⁷⁾。

日本人健康成人に本剤600mg（チキサゲビマブ及びシルガビマブ各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⁸⁾。

母集団薬物動態解析により推定された本剤の絶対バイオアベイラビリティは66.9%であった（外国人データ）³⁷⁾。

5. 分布

免疫グロブリンG及び他の組換えタンパク質の分布は、通常、細胞外液に限定される。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性（外国人データ）⁷⁾

外国人健康成人における本剤の鼻腔液中濃度データに基づくと、チキサゲビマブ及びシルガビマブはいずれも上気道に顕著かつ同様に分布することが示された。血清から鼻腔液中への本剤の分配比（中央値）は1.81%と算出された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

チキサゲビマブ及びシルガビマブは、内因性免疫グロブリンG抗体と同じ異化経路を介して小ペプチド及びアミノ酸成分に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。チキサゲビマブ及びシルガビマブの分子量はそれぞれ約149及び151kDaであり、分子サイズが大きいことから、いずれも未変化体のまま腎排泄されることはないと考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害の影響（外国人データ）³⁷⁾

本剤の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する試験は実施していない。

分子量が69kDaを超えるモノクローナル抗体は腎臓を介して排泄されないことから、チキサゲビマブ及びシルガビマブも未変化体としては尿中には排泄されない。このため、腎機能障害はチキサゲビマブ及びシルガビマブの曝露量に顕著な影響を及ぼさないと考えられる。また、本剤は主に細網内皮系を介して異化され、消失するため、透析は本剤の消失に影響しないと考えられる。母集団薬物動態解析において、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者（それぞれ978例及び174例）におけるチキサゲビマブ及びシルガビマブのクリアランスについて腎機能が正常な被験者との間に差は認められなかった。重度の腎機能障害又は末期腎不全の被験者数は不十分であり（0.8%、21例）、これらがチキサゲビマブ及びシルガビマブの薬物動態に及ぼす影響について結論は得られなかった。

(2) 肝機能障害の影響（外国人データ）³⁷⁾

本剤の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討する試験は実施していない。

チキサゲビマブ及びシルガビマブは、複数の組織でアミノ酸に分解され、他のタンパク質に再利用されることが予想されるため、肝機能障害はチキサゲビマブ及びシルガビマブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。母集団薬物動態解析の結果、肝機能（ベースラインのAST、ALT又はビリルビン）によるクリアランスの差は認められなかった。解析対象データにおいて、肝機能障害を有する被験者はわずか56例（2.2%）であったことから、これらがチキサゲビマブ及びシルガビマブの薬物動態に及ぼす影響について結論は得られなかった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

＜解説＞

SARS-CoV-2による感染症の予防の基本は、ワクチンによる予防であり、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制に関する注意喚起を設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

＜解説＞

医薬品全般における一般的な注意事項である。本剤の成分によって重度の過敏症反応（アナフィラキシーを含む）を呈したことがある者は、本剤の投与により同様の症状を引き起こす可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

＜解説＞

一般に投与後にアナフィラキシーを含む重篤な過敏症が発現した際には、直ちに適切な治療を実施する必要があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

<解説>

本剤の臨床試験結果に基づき設定した。海外第Ⅲ相試験（PROVENT試験）において、プラセボ投与例に比べ、本剤投与例で心筋梗塞、心不全等の重篤な心血管系事象の発現割合が高い傾向が報告されていることから設定した。なお、本剤とこれらの事象との関連性は確立されていない。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

<解説>

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。（「IX.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

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。

<解説>

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。

(7) 小児等

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。

<解説>

18歳未満を対象とした臨床試験は実施しておらず、18歳未満におけるデータはないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

<解説>

臨床試験においてアナフィラキシーが1例報告されていることから設定した。なお、臨床試験において重篤なアナフィラキシー等の過敏症は報告されていない。

(2) その他の副作用

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

<解説>

本剤投与との関連性が示唆される事象（副作用）は企業中核データシート（CCDS）及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。

発現頻度はPROVENT試験（D8850C00002試験）、STORM CHASER試験（D8850C00003試験）及びTACKLE試験（D8851C00001試験）の合算により、医師の因果関係評価において本剤との関連性が否定できないと判断された事象に基づく頻度として算出した（データカットオフ日：PROVENT試験2021年6月29日、STORM CHASER試験2021年6月19日、TACKLE試験2021年8月21日）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

<解説>

実施された臨床試験、企業中核データシート（CCDS）及び類薬の使用上の注意を参考に設定した。

14.1.1～14.1.3 注射剤の一般的事項及び製品の特性を考慮し設定した。

14.1.4 本剤は、2剤を混合することなく、チキサゲビマブ及びシルガビマブを逐次筋肉内注射するため設定した。

14.1.5 本剤開封後の安定性試験の結果に基づき設定した。時間を越えた薬液は廃棄すること。

14.1.6 本剤は、各バイアルからチキサゲビマブ及びシルガビマブを1.5mLずつ採取できるよう充填された1回投与製剤であるため設定した。

14.2.1 本剤は投与量が比較的多く、海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験、STORM CHASER 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験）では、左右の臀筋に逐次筋肉内注射することで有効性及び安全性が確認されていることから設定した。

14.2.2 注射剤の一般的注意として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]

<解説>

他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体における報告を踏まえ設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験（カニクイザル）³⁸⁾

本剤の安全性薬理評価は、GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）適用の単回投与毒性試験の一環として実施した。カニクイザル10例に本剤600mg/kg（チキサゲビマブ300mg/kg及びシルガビマブ300mg/kg）を単回持続静脈内投与したとき、2週間後（雌雄各3例）、8週間後（雌雄各2例）の心血管系（心電図、心拍数及び体温、血圧）、呼吸器系（呼吸数）及び神経系安全性薬理（神経学的観察総合評価）に対する影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

ワクチン接種により誘導される免疫応答に対する本剤の影響の評価（マウス、カニクイザル）^{39, 40)} AZD1222^{*1}の接種前に、マウスにはAZD7442-TM^{*2}を腹腔内投与し、カニクイザルには本剤を静脈内投与し、ワクチン接種により誘導される免疫応答に対する本剤の影響を評価した。AZD1222を接種したマウス及びカニクイザルのいずれも、本剤の事前投与によらず、スパイクタンパク質又はRBDに対する抗体価及びスパイクタンパク質特異的なT細胞活性レベルが同程度であり、臨床において本剤の投与はCOVID-19ワクチン介在性免疫を妨げないと考えられる。

※1 パキスゼブリア筋注：コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）

※2 げっ歯類動物種ではYTE改変抗体の消失が速いため、マウスの試験では本剤（AZD7442）の代替としてAZD7442-TM（FcにTM置換を有するが、YTE置換は無い）を用いて実施した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（カニクイザル）³⁸⁾

カニクイザルに本剤600mg/kg（チキサゲビマブ300mg/kg及びシルガビマブ300mg/kg）を単回持続静脈内投与、又は150mg/kg（チキサゲビマブ75mg/kg及びシルガビマブ75mg/kg）を単回筋肉内投与し、投与2週間後（単回持続静脈内投与のみ）及び8週間後に評価した結果、本剤に関連した毒性所見は認められなかった。

動物種 (動物数/群)	投与方法	投与量	無毒性量	概略の致死量
カニクイザル (雌雄各5)	単回持続 静脈内投 与	600mg/kg (チキサゲビマブ300mg/kg及 びシルガビマブ300mg/kg)	600mg/kg	> 600mg/kg
カニクイザル (雌雄各2)	単回筋肉 内投与	150mg/kg (チキサゲビマブ75mg/kg及 びシルガビマブ75mg/kg)	150mg/kg	> 150mg/kg

(2) 反復投与毒性試験（カニクイザル）³⁸⁾

カニクイザルの単回投与毒性試験において、チキサゲビマブ及びシルガビマブともにYTE置換により消失半減期が延長し、投与8週間後の観察期間終了時まで曝露量は高値であったことを踏まえ、本剤の追加の短期反復投与毒性試験は実施しなかった。

(3) 遺伝毒性試験

ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、遺伝毒性試験はバイオテクノロジー応用高分子タンパク質製剤に対しては適切なものではないため、本剤の遺伝毒性試験は実施しなかった。本剤は高分子タンパク質であり、核膜やミトコンドリア膜を通過してDNAや他の染色体物質と直接相互作用することはないと考えられる。

(4) がん原性試験

本剤の標的はウイルス特異的なものであり、非臨床動物モデルやヒトで発現していないことから、ICH S6 (R1) ガイドラインに従い本剤のがん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

本剤は非臨床動物モデルやヒトで発現していないウイルス特異的な標的に結合することから、ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、受胎能、胚・胎児発生、及び出生前後の発生に対する本剤の影響を評価する試験は実施しなかった。また、本剤は組織交差反応性試験 (*in vitro*) において評価したヒト生殖組織 (胎盤を含む) のいずれにも結合しなかった。

(6) 局所刺激性試験 (カニクイザル)³⁸⁾

本剤のカニクイザルを用いた単回投与毒性試験において局所刺激性を評価した。投与部位 (静脈内及び筋肉内) については紅斑、浮腫、及びその他の所見を評価した。投与2週間後及び8週間後の評価時点において、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

組織交差反応性試験 (*in vitro*)^{41,42)}

組織交差反応性試験では、成体ヒト3例及びカニクイザル3例のドナーからの全組織パネル、並びに選択したヒト胎児組織を用いて、併用処理時 (本剤) 及び各モノクローナル抗体の単独処理時 (チキサゲビマブ及びシルガビマブ) の結合性を評価した。これらの試験において、いずれの組織に対しても結合は認められず、成体ヒト及びカニクイザルの組織並びにヒト胎児組織において、標的及び標的外への結合はないことが示された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エバシエルド®筋注セット

生物由来製品、注意－特例承認医薬品、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

有効成分：チキサゲビマブ（遺伝子組換え）規制区分なし

シルガビマブ（遺伝子組換え）規制区分なし

2. 有効期間

有効期間：30カ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：新型コロナウイルス感染症の発症抑制のために エバシエルドの注射を受けられる方とご家族へ、エバシエルドの投与を受ける方へ（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：カシリビマブ（遺伝子組換え）／イムデビマブ（遺伝子組換え）、ソトロビマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2021年11月14日（バーレーン）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エバシエルド®筋注 セット	2022年8月30日	30400AMX00225	薬価基準未収載	2022年9月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2022年8月30日

効能又は効果の追加

変更前：SARS-CoV-2による感染症の発症抑制

変更後：SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2022年8月30日～2030年8月29日（8年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
エバシエルド®筋注 セット	薬価基準未収載	62505A1A1028	199201401	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）

XI. 文献

1. 引用文献

	文献請求番号
1) 社内資料：軽症及び中等症の COVID-19 治療のための用法・用量の設定根拠：D8851C00001 試験（2022年8月30日承認、治療CTD2.7.2.3.3）	ML-6003-JP-0001
2) 社内資料：国際共同第III相試験：TACKLE試験（D8851C00001試験）日本人集団（2022年8月30日承認、治療CTD2.5補遺、2.7.6.2.2）	ML-6003-JP-0005
3) 社内資料：SARS-CoV-2による感染症の発症抑制のための用法・用量の設定根拠（2022年8月30日承認、CTD1.8.1、PROVENT sub-study 中間報告：2022年2月25日データカットオフ）	ML-6003-JP-0007
4) Al Jurdi A, et al. Am J Transplant. 2022;22(12):3130-3136. (PMID: 35727916)	ML-6003-JP-0008
5) Young-Xu Y, et al. medRxiv Posted 29 May 2022. [Preprint]	ML-6003-JP-0009
6) 社内資料：海外第III相試験：PROVENT試験 sub-study（D8850C002A01試験）：2022年2月25日データカットオフ	ML-6003-JP-0066
7) 社内資料：海外第I相試験：D8850C00001試験（2022年8月30日承認、発症抑制CTD2.7.2.2.2.1、2.7.6.2.2／治療CTD2.7.2.2.2.1、2.7.6.2.1）	ML-6003-JP-0010
8) 社内資料：国内第I相試験：D8850C00005試験（2022年8月30日承認、発症抑制CTD2.5補遺、2.7.6.2.1）	ML-6003-JP-0011
9) 社内資料：国際共同第III相試験：TACKLE試験（D8851C00001試験）（2022年8月30日承認、治療CTD2.5、2.7.2.2.2.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6.2.2）	ML-6003-JP-0012
10) Montgomery H, et al. Lancet Respir Med. 2022;10(10):985-996. (PMID: 35688164)	ML-6003-JP-0013
11) WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. Lancet Infect Dis. 2020;20(8):e192-e197. (PMID: 32539990)	ML-6003-JP-0014
12) 社内資料：海外第III相試験：PROVENT試験（D8850C00002試験）（2022年8月30日承認、CTD1.8.2／発症抑制CTD2.5、2.7.2.2.2.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6.2.3）	ML-6003-JP-0015
13) Levin MJ, et al. N Engl J Med. 2022;386(23):2188-2200. (PMID: 35443106)	ML-6003-JP-0016
14) 社内資料：安全性評価：海外第III相試験併合解析（PROVENT試験・STORM CHASER試験）（2022年8月30日承認、発症抑制CTD2.5、2.7.4、2.7.6.2.3、2.7.6.2.4）	ML-6003-JP-0017
15) 社内資料：海外第III相試験：STORM CHASER試験（D8850C00003試験）（2022年8月30日承認、発症抑制CTD2.5、2.7.2.2.2.3、2.7.3、2.7.4、2.7.6.2.4）	ML-6003-JP-0018
16) Cevik M, et al. BMJ. 2020;371:m3862. (PMID: 33097561)	ML-6003-JP-0019
17) Taylor PC, et al. Nat Rev Immunol. 2021;21(6):382-393. (PMID: 33875867)	ML-6003-JP-0020
18) Zost SJ, et al. Nature. 2020;584(7821):443-449. (PMID: 32668443)	ML-6003-JP-0021

- 19) Loo YM, et al. *Sci Transl Med.* 2022;14(635):eabl8124. (PMID: 35076282) ML-6003-JP-0022
- 20) 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、発症抑制 CTD2.6.2.2.1） ML-6003-JP-0023
- 21) 社内資料：SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 RBD 上の結合部位：MCBS7442-0002 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.2.2.2） ML-6003-JP-0024
- 22) Dong J, et al. *Nat Microbiol.* 2021;6(10): 1233-1244. (PMID: 34548634) ML-6003-JP-0025
- 23) 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、発症抑制 CTD2.6.2.2.5） ML-6003-JP-0026
- 24) 社内資料：中和抗体2種併用による相乗的な中和活性：MCBS7442-0004 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.2.2.6） ML-6003-JP-0027
- 25) Ianevski A, et al. *Bioinformatics.* 2017;33(15):2413-2415. (PMID: 28379339) ML-6003-JP-0028
- 26) 社内資料：Fc の YTE 置換・TM 置換による半減期延長と抗体依存性疾患増強の理論的リスク軽減：MCBS7442-0005 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.2.2.3、2.6.2.2.4） ML-6003-JP-0029
- 27) Dall'Acqua WF, et al. *J Biol Chem.* 2006;281(33):23514-23524. (PMID: 16793771) ML-6003-JP-0030
- 28) Robbie GJ, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6147-6153. (PMID: 24080653) ML-6003-JP-0031
- 29) Oganessian V, et al. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2008;64(Pt6):700-704. (PMID: 18560159) ML-6003-JP-0032
- 30) 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、発症抑制 CTD2.6.2.2.9） ML-6003-JP-0033
- 31) 社内資料：結合部位の保存性及び中和に対する結合部位の多型の影響（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.2.2.10.1） ML-6003-JP-0034
- 32) 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、発症抑制 CTD2.6.2.2.10.2） ML-6003-JP-0035
- 33) 社内資料：SARS-CoV-2 の懸念される変異株及び注目すべき変異株に対する偽型ウイルス及び実ウイルス中和アッセイ（2022年8月30日承認、CTD1.8.2/発症抑制 CTD2.6.2.2.10.3） ML-6003-JP-0036
- 34) 社内資料：SARS-CoV-2 感染からの防御（非ヒト霊長類）：MCBS7442-0006 試験、MCBS7442-0013 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.2.2.7） ML-6003-JP-0037
- 35) 社内資料：SARS-CoV-2 感染からの防御（ハムスター）：MCBS7442-0008 試験、MCBS7442-0011 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.2.2.8） ML-6003-JP-0038
- 36) 社内資料：PROVENT 試験、STORM CHASER 試験、TACKLE 試験における COVID-19 発症例に対する塩基配列解析：D8850C00002 試験、D8850C00003 試験、D8851C00001 試験（2022年8月30日承認、CTD1.8.2/発症抑制 CTD2.7.2.4.2/治療 CTD2.7.2.4.2） ML-6003-JP-0039
- 37) 社内資料：母集団薬物動態解析（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.7.2.3.1、2.7.2.3.2、2.7.2.3.3/治療 CTD2.7.2.3.1.1、2.7.4.5.1） ML-6003-JP-0040
- 38) 社内資料：単回投与毒性試験：20249158 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.6.2） ML-6003-JP-0041

- | | |
|---|-----------------|
| 39) 社内資料：マウスモデルにおけるワクチン接種後の免疫応答に対する影響：MCBS7442-0009 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.2.3.1） | ML-6003-JP-0042 |
| 40) 社内資料：非ヒト霊長類モデルにおけるワクチン接種後の免疫応答に対する影響：MCBS7442-0012 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.2.3.2） | ML-6003-JP-0043 |
| 41) 社内資料：その他の毒性試験 組織交差反応性試験（成体組織）：20250022 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.6.8.1.1） | ML-6003-JP-0044 |
| 42) 社内資料：その他の毒性試験 組織交差反応性試験（胎児組織）：20282218 試験（2022年8月30日承認、発症抑制 CTD2.6.6.8.1.2） | ML-6003-JP-0045 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、COVID-19の曝露前予防を適応症として、2021年12月に米国で緊急使用許可を取得し、2022年3月に欧州で販売承認を取得しており、2023年2月15日時点で、世界37カ国で緊急使用許可、輸入承認又は販売承認を取得した。なお、2023年1月26日、米国FDAは本剤が有効である可能性が低いSARS-CoV-2変異株の検出割合が90%を超えたことから、本剤の緊急使用許可を一時取り下げた。

国名	米国
販売名	EVUSHELD (tixagevimab co-packaged with cilgavimab)
剤形・規格	Injection: <ul style="list-style-type: none"> ・ tixagevimab 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) in a single-dose vial. ・ cilgavimab 150 mg/1.5 mL (100 mg/mL) in a single-dose vial.
承認年月	2021年12月 (緊急使用許可)
効能又は効果	EVUSHELD (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) for the pre-exposure prophylaxis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric individuals (12 years of age and older weighing at least 40 kg): <ul style="list-style-type: none"> ・ Who are not currently infected with SARS-CoV-2 and who have not had a known recent exposure to an individual infected with SARS-CoV-2 and ・ Who have moderate to severe immune compromise due to a medical condition or receipt of immunosuppressive medications or treatments and may not mount an adequate immune response to COVID-19 vaccination or ・ For whom vaccination with any available COVID-19 vaccine, according to the approved or authorized schedule, is not recommended due to a history of severe adverse reaction to a COVID-19 vaccine(s) and/or COVID-19 vaccine component(s).
用法及び用量	The dosage of EVUSHELD for emergency use is: <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>Initial dose</u>: 300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab administered as two separate consecutive intramuscular injections. ・ <u>Dosing for Individuals Who Initially Received 150 mg of Tixagevimab and 150 mg Cilgavimab</u> For individuals who initially received 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab: <ul style="list-style-type: none"> ・ Initial dose ≤3 months prior: 150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab. ・ Initial dose >3 months prior: 300 mg tixagevimab and 300 mg cilgavimab. ・ <u>Repeat dose</u>: 300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab every 6 months. Repeat dosing should be timed from the date of the most recent EVUSHELD dose.

米国のFACT SHEET (2023年1月)

国名	英国
販売名	Evusheld 150 mg / 150 mg solution for injection
剤形・規格	Each carton of Evusheld contains two vials: Each vial of tixagevimab contains 150 mg of tixagevimab in 1.5 mL (100 mg/mL) Each vial of cilgavimab contains 150 mg of cilgavimab in 1.5 mL (100 mg/mL)
承認年月	2022年3月 (販売承認)
効能又は効果	<i>Pre-exposure prophylaxis</i> Evusheld is indicated for the pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults who are not currently infected with SARS-CoV-2 and who have not had a known recent exposure to an individual infected with SARS-CoV-2 and:

	<ul style="list-style-type: none"> • Who are unlikely to mount an adequate immune response to COVID-19 vaccination or • For whom COVID-19 vaccination is not recommended. <p><i>Treatment</i></p> <p>EVUSHELD is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.</p> <p>The use of Evusheld should be in accordance with official recommendations.</p>
<p>用法及び用量</p>	<p><i>Pre-exposure prophylaxis</i></p> <p>The recommended dosage is 300 mg of Evusheld, as 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab, administered as separate sequential intramuscular injections.</p> <p>A higher dose of 600 mg of Evusheld, as 300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab, may be more appropriate for some SARS-CoV-2 variants (for example, Omicron BA.1, Omicron BA.1.1) based on <i>in vitro</i> neutralisation susceptibility data which show reduced susceptibility for Evusheld.</p> <p>Available data indicate that Evusheld may be effective for pre-exposure prophylaxis for six months post administration for non-Omicron SARS-CoV-2 variants prevalent during the study. The duration of protection for other variants, such as Omicron BA.1 and BA.1.1, is currently not known. Evusheld has only been studied in single-dose studies. There are no safety and efficacy data available with repeat dosing.</p> <p><i>Treatment</i></p> <p>The recommended dose in adults is 600 mg of Evusheld, as 300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab, administered as two separate sequential intramuscular injections.</p> <p>EVUSHELD should be given within 7 days of the onset of symptoms of COVID-19.</p>

英国のSPC (2022年11月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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 150mg を併用により筋肉内注射する。なお、SARS-CoV-2 変異株の流行状況等に応じて、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ 300mg を併用により筋肉内注射することもできる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

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

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

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

7.3 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]

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における電子添文「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、外国の添付文書における記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

海外情報

出典	記載内容
米国のFACT SHEET (2023年1月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are insufficient data to evaluate a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. EVUSHELD should only be used during pregnancy if the potential benefit outweighs the potential risk for the mother and the fetus. Nonclinical reproductive toxicity studies have not been conducted with tixagevimab and cilgavimab. In a tissue cross-reactivity study assessing off-

	<p>target binding of tixagevimab and cilgavimab to human fetal tissues no binding of clinical concern was observed. Human immunoglobulin G1 (IgG1) antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, tixagevimab and cilgavimab have the potential to be transferred from the mother to the developing fetus. It is unknown whether the potential transfer of tixagevimab and cilgavimab provides any treatment benefit or risk to the developing fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> There are no available data on the presence of tixagevimab or cilgavimab in human milk or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EVUSHELD and any potential adverse effects on the breastfed infant from EVUSHELD.</p>
<p>英国のSPC (2022年11月)</p>	<p><u>Pregnancy</u> There are limited data from the use of tixagevimab and cilgavimab in pregnant women. Since tixagevimab and cilgavimab are both human immunoglobulins G (IgG), animal studies have not been evaluated with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). No off-target binding was detected in a cross-reactive binding assay using a protein array enriched for human embryofetal proteins. Since tixagevimab and cilgavimab are both human immunoglobulins G (IgG), they have the potential for placental transfer from the mother to the developing foetus.</p> <p>The potential prophylactic benefit or risk of placental transfer of tixagevimab and cilgavimab to the developing fetus is not known.</p> <p>Evusheld may be used during pregnancy where the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> There are no data on the excretion of tixagevimab and cilgavimab in human milk. The potential prophylactic benefit or risk to the newborn or infants via breastfeeding is not known.</p> <p>Decisions on whether to breastfeed during treatment or to abstain from Evusheld therapy should take into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> There are no data on the effects of tixagevimab and cilgavimab on human male or female fertility. Effects on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.</p>

オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

Category B2 (2023年5月) :

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no

evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、外国の添付文書における記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

海外情報

出典	記載内容
米国のFACT SHEET (2023年1月)	EVUSHELD is not authorized for use in pediatric individuals under 12 years of age or weighing less than 40 kg. The safety and effectiveness of EVUSHELD have not been established in pediatric individuals. The dosing regimen is expected to result in comparable serum exposures of tixagevimab and cilgavimab in individuals 12 years of age and older and weighing at least 40 kg as observed in adults, since adults with similar body weight have been included in the trials PROVENT, STORM CHASER and TACKLE.
英国のSPC (2022年11月)	The safety and efficacy of Evusheld in children aged <18 years of age have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：投与を行う先生方へ

URL：<https://med.astrazeneca.co.jp/evu.html>

- ・一般向け資料：『新型コロナウイルス感染症の発症抑制のために エバシエルドの注射を受けられる方とそのご家族へ』、『エバシエルドの投与を受ける方へ』

URL：<https://med.astrazeneca.co.jp/evu.html>

