

令和3年7月19日（月）

【照会先】

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課
課長補佐 柳沼 宏（内線 2746）
審査調整官 荒川 裕司（内線 4233）
（電話代表）03-5253-1111
（直通電話）03-3595-2431

報道関係者各位

新型コロナウイルス治療薬の特例承認について

本日、以下のとおり、新型コロナウイルス感染症に係る治療薬について、医薬品医療機器等法第14条の3に基づく特例承認を行いました。

なお、添付文書は別添のとおりです。

- 販売名： ロナプリーブ点滴静注セット 300、同点滴静注セット 1332
- 一般名： カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）
- 申請者： 中外製薬株式会社
- 申請日： 令和3年6月29日
- 効能・効果： SARS-CoV-2 による感染症

貯法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

カシリビマブ（遺伝子組換え）注／イムデビマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、処方箋医薬品^{注1)}ロナプリーブTM点滴静注セット300ロナプリーブTM点滴静注セット1332RONAPREVE[®] for Intravenous Infusion Set

| | | |
|------|---------------|---------------|
| | 点滴静注セット300 | 点滴静注セット1332 |
| 承認番号 | 30300AMX00310 | 30300AMX00311 |
| 販売開始 | 2021年7月 | 2021年7月 |

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において臨床試験成績は速報値のみが評価されていることから、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者にその旨を説明し、文書による同意を得てから投与すること。



注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ロナプリーブ点滴静注セット300 | |
|------|---|---|
| 有効成分 | 1バイアル（2.5mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 300mg ^{注2)} | 1バイアル（2.5mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 300mg ^{注2)} |
| 添加剤 | 1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg | 1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg |
| 販売名 | ロナプリーブ点滴静注セット1332 | |
| 有効成分 | 1バイアル（11.1mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 1332mg ^{注2)} | 1バイアル（11.1mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 1332mg ^{注2)} |
| 添加剤 | 1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg | 1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg |

注1) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ロナプリーブ点滴静注セット300 | |
|------|---------------------|---------------------|
| 有効成分 | カシリビマブ | イムデビマブ |
| 剤形 | 注射剤（バイアル） | 注射剤（バイアル） |
| 性状 | 無色～帯褐黄色の液 | 無色～帯褐黄色の液 |
| pH | 5.7～6.3 | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 1.0～1.5(生理食塩液に対する比) | 1.0～1.5(生理食塩液に対する比) |
| 販売名 | ロナプリーブ点滴静注セット1332 | |
| 有効成分 | カシリビマブ | イムデビマブ |
| 剤形 | 注射剤（バイアル） | 注射剤（バイアル） |
| 性状 | 無色～帯褐黄色の液 | 無色～帯褐黄色の液 |
| pH | 5.7～6.3 | 5.7～6.3 |
| 浸透圧比 | 1.0～1.5(生理食塩液に対する比) | 1.0～1.5(生理食塩液に対する比) |

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1参照]
- 5.2 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1参照]
- 5.3 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

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

11.1.2 infusion reaction（0.2%）

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈前に約20分間室温に放置しておくこと。

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

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

14.1.4 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。

14.1.5 11.1mLバイアルには、2回投与分（1回5mL）の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃まで）で最大16時間、又は2～8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

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

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

表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mgを調製する場合

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）

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

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

| | 用量 (mg) | C _{max} ^{注2)} (mg/L) | C ₂₈ ^{注3)} (mg/L) | AUC ₀₋₂₈ (mg·day/L) | t _{1/2} (day) |
|--------|---------|--|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| カシリビマブ | 1200 | 338±44.3 | 86.9±9.44 | 4170±524 | 22.0±2.55 |
| | 4000 | 1130±147 | 320±81.8 | 14200±2390 | 24.3±5.42 |
| イムデビマブ | 1200 | 361±25.8 | 74.9±8.46 | 3870±449 | 19.5±1.41 |
| | 4000 | 1140±142 | 266±68.2 | 13200±2310 | 19.3±2.99 |

各6例、平均値±標準偏差

注1) カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。

注2) 点滴静注直後の血清中濃度

注3) 投与28日後の血清中濃度

(2) 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者

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

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

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

平均値±標準偏差 [例数]

注1) カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。

注2) 点滴静注直後の血清中濃度

注3) 投与28日後の血清中濃度

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第I/II/III相試験（COV-2067試験）

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

表17-1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

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

注1) mFAS：ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いたRT-qPCR検査結果がSARS-CoV-2検査陽性であった患者集団
 なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2の通りであった。

表17-2 主な選択・除外基準

| | |
|------|--|
| 選択基準 | <p>1. SARS-CoV-2陽性（無作為化前72時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等により確認）</p> <p>2. SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前7日以内</p> <p>3. 酸素飽和度が93%以上（室内気）</p> <p>4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 50歳以上 ・ 肥満（BMI 30kg/m²以上） ・ 心血管疾患（高血圧を含む） ・ 慢性肺疾患（喘息を含む） ・ 1型又は2型糖尿病 ・ 慢性腎障害（透析患者を含む） ・ 慢性肝疾患 ・ 免疫抑制状態（治験責任医師等の判断による。例：悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与） |
| 除外基準 | <p>1. 無作為化の前にSARS-CoV-2による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中（理由を問わず）の患者</p> <p>2. 血清学的検査によりSARS-CoV-2抗体陽性であることが判明している患者</p> <p>3. 無作為化前の72時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等によりSARS-CoV-2陽性である患者</p> <p>4. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）を無作為化前若しくは無作為化時に接種した、又は治験薬投与後90日以内（米国CDCの推奨期間があれば従う）に接種予定の患者</p> |

本試験（第Ⅲ相パート）では、重篤な有害事象、投与後3日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction、投与後28日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与後28日目までに発現した有害事象で医療機関受診に至った有害事象のみが収集された。有害事象の発現状況は表17-3の通りであった³⁾。[5.1、7.参照]
 なお、グレード分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 等が用いられた。

表17-3 有害事象の発現状況

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カシリビマブ及びイムデビマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている⁴⁾。

また、カシリビマブ及びイムデビマブはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して異なる部位を認識する^{5)、6)}。

18.2 変異株に対する効果

*In vitro*における検討において、懸念すべき変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）のうち、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）、epsilon株（B.1.427及びB.1.429系統）、B.1.526.1系統、zeta株（P.2系統）、eta株（B.1.525系統）、theta株（P.3系統）、iota株（B.1.526系統）、R.1系統、kappa株（B.1.617.1系統）及びB.1.617.3系統のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された^{7)、8)}。[5.3参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カシリビマブ（遺伝子組換え）

（Casirivimab (Genetical Recombination)）(JAN)

分子式：C₆₄₅₄H₉₉₇₆N₁₇₀₄O₂₀₂₄S₄₄

分子量：約148,000

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

一般的名称：イムデビマブ（遺伝子組換え）

（Imdevimab (Genetical Recombination)）(JAN)

分子式：C₆₃₉₆H₉₈₈₂N₁₆₉₄O₂₀₁₈S₄₂

分子量：約147,000

構造式：アミノ酸残基216個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- 21.3 医薬品医療機器等法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して2カ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、薬機法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

〈ロナプリーブ点滴静注セット300〉

カシリビマブ製剤2.5mL×1バイアル及びイムデビマブ製剤2.5mL×1バイアル

〈ロナプリーブ点滴静注セット1332〉

カシリビマブ製剤11.1mL×1バイアル及びイムデビマブ製剤11.1mL×1バイアル

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標