

審議結果報告書

令和 3 年 7 月 19 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ロナブ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）
[申請者名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年6月29日

[審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、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（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第14条の3第1項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和3年7月19日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。
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。

特例承認に係る報告書の修正表

[販売名] ロナブ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
 [申請年月日] 令和3年6月29日

令和3年7月14日付の上記品目の特例承認に係る報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前																																								
31	表 26	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象（投与後 168 日目まで^{a)}） ・AESI（Adverse Event of Special Interest） <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から投与後 3 日目までに発現したグレード 2 以上の Infusion reaction ・投与開始から投与後 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事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象（投与後 168 日目まで^{a)}） ・AESI（Adverse Event of Special Interest） <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から投与後 3 日目までに発現したグレード 2 以上の Infusion reaction ・投与開始から投与後 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事象 																																								
37	表 34	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="5" style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">第Ⅲ相パート</th> </tr> <tr> <th style="border: none;"></th> <th style="border: none;">各 600 mg 群 (827 例)</th> <th style="border: none;">各 1,200 mg 群 (1,849 例)</th> <th style="border: none;">各 4,000 mg 群 (1,012 例)</th> <th style="border: none;">プラセボ群 (1,843 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">AESI</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">2 (0.2)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">2 (0.1)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">3 (0.3)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">1 (< 0.1)</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">重篤な AESI</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">0</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">0</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">1 (< 0.1)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table>	第Ⅲ相パート						各 600 mg 群 (827 例)	各 1,200 mg 群 (1,849 例)	各 4,000 mg 群 (1,012 例)	プラセボ群 (1,843 例)	AESI	2 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.3)	1 (< 0.1)	重篤な AESI	0	0	1 (< 0.1)	0	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="5" style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">第Ⅲ相パート</th> </tr> <tr> <th style="border: none;"></th> <th style="border: none;">各 600 mg 群 (827 例)</th> <th style="border: none;">各 1,200 mg 群 (1,849 例)</th> <th style="border: none;">各 4,000 mg 群 (1,012 例)</th> <th style="border: none;">プラセボ群 (1,843 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">AESI</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">17 (2.1)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">29 (1.6)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">14 (1.4)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">51 (2.8)</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">重篤な AESI</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">1 (0.1)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">1 (< 0.1)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">1 (0.1)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">6 (0.3)</td> </tr> </tbody> </table>	第Ⅲ相パート						各 600 mg 群 (827 例)	各 1,200 mg 群 (1,849 例)	各 4,000 mg 群 (1,012 例)	プラセボ群 (1,843 例)	AESI	17 (2.1)	29 (1.6)	14 (1.4)	51 (2.8)	重篤な AESI	1 (0.1)	1 (< 0.1)	1 (0.1)	6 (0.3)
第Ⅲ相パート																																											
	各 600 mg 群 (827 例)	各 1,200 mg 群 (1,849 例)	各 4,000 mg 群 (1,012 例)	プラセボ群 (1,843 例)																																							
AESI	2 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.3)	1 (< 0.1)																																							
重篤な AESI	0	0	1 (< 0.1)	0																																							
第Ⅲ相パート																																											
	各 600 mg 群 (827 例)	各 1,200 mg 群 (1,849 例)	各 4,000 mg 群 (1,012 例)	プラセボ群 (1,843 例)																																							
AESI	17 (2.1)	29 (1.6)	14 (1.4)	51 (2.8)																																							
重篤な AESI	1 (0.1)	1 (< 0.1)	1 (0.1)	6 (0.3)																																							

（下線部変更）

以上

特例承認に係る報告書

令和3年7月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①ロナプリーブ点滴静注セット 300、②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
- [申請年月日] 令和3年6月29日
- [剤形・含量] ①1バイアル（2.5 mL）中にカシリビマブ（遺伝子組換え）300 mgを含有する注射剤及び1バイアル（2.5 mL）中にイムデビマブ（遺伝子組換え）300 mgを含有する注射剤
- ②1バイアル（11.1 mL）中にカシリビマブ（遺伝子組換え）1,332 mgを含有する注射剤及び1バイアル（11.1 mL）中にイムデビマブ（遺伝子組換え）1,332 mgを含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[本質] カシリビマブは、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。カシリ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。カシリビマブは、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Casirivimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. Casirivimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Casirivimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

イムデビマブは、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。イムデ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。イムデビマブは、450 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（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Imdevimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. Imdevimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Imdevimab is

a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

[構造]

カシリビマブ (遺伝子組換え)

アミノ酸配列:

L鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIT NYLNWYQQKP GKAPKLLIYA
                                     |
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTFTISGLQP EDIATYYCQQ YDNLPLTFGG
                                     |
GTKVEIKRTV AAPSVEFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
                                     |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
                                     |
LSSPVTKSFN RGEK
  
```

H鎖

```

QVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMSWIRQA PGKGLEWVSY
                                     |
ITYSGSTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR
                                     |
GTTMVPFDYW GQGLTIVTSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
                                     |
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
                                     |
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
                                     |
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
                                     |
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
                                     |
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
                                     |
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
  
```

鎖内ジスルフィド結合: 実線

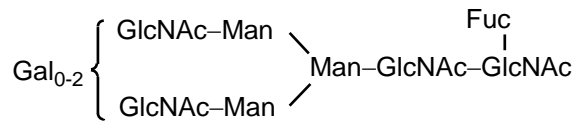
鎖間ジスルフィド結合: L鎖 C214-H鎖 C223、H鎖 C229-H鎖 C229、H鎖 C232-H鎖 C232

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N300

部分的プロセッシング：H鎖 K450

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：C₆₄₅₄H₉₉₇₆N₁₇₀₄O₂₀₂₄S₄₄（タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 148,000

イムデビマブ（遺伝子組換え）

アミノ酸配列：

L鎖

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI
YDVKRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QSEDEADYYC NSLTSISTWV
FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV
AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT
HEGSTVEKTV APTECS

H鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYAMYWVRQA PGKGLEWVAV
ISYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTEG TAVYYCASGS
DYGDYLLVYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKEP KSCDKHTHTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKPK
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV
LDSGDSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

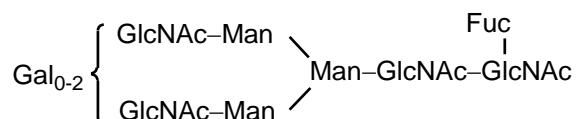
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C215-H鎖 C223、H鎖 C229-H鎖 C229、H鎖 C232-H鎖 C232

部分的ピログルタミン酸：L鎖 Q1、H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N300

部分的プロセシング：H鎖 K450

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式 : $\text{C}_{6396}\text{H}_{9882}\text{N}_{1694}\text{O}_{2018}\text{S}_{42}$ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量 : 約 147,000

[特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた〔医薬品審査管理課長通知（令和3年6月25日付け薬生薬審発0625第1号）〕。

「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて(その2)」(令和3年6月17日付け薬生薬審0617第9号、薬生機審発0617第1号)に基づく優先審査

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2による感染症

[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。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第14条の3第2項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第28条第3項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。

(1) 第1号関係

本剤は、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、当該臨床試験の成績がとりまとめられ次第、すみやかに報告すること。

(2) 第2号関係

本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。

(3) 第 3 号関係

本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。

(4) 第 4 号関係

本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したと。

(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) 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。

(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あると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。

3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

特例承認に係る報告（1）

令和3年7月2日

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

申請品目

- [販売名] ①ロナプリーブ点滴静注セット 300、②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
- [申請年月日] 令和3年6月29日
- [剤形・含量] ①1バイアル（2.5 mL）中にカシリビマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤及び1バイアル（2.5 mL）中にイムデビマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
- ②1バイアル（11.1 mL）中にカシリビマブ（遺伝子組換え）1,332 mg を含有する注射剤及び1バイアル（11.1 mL）中にイムデビマブ（遺伝子組換え）1,332 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、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600 mgを単回点滴静注する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	24
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	40
9. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価	40

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

新型コロナウイルス感染症は SARS-CoV-2 による感染症であり、SARS-CoV-2 は、ウイルス表面に存在するスパイクタンパク質（以下、「S タンパク質」）が宿主細胞のアンジオテンシン変換酵素 2（以下、「ACE2」）に結合することで宿主細胞に侵入し、感染に至るとされている（Cell 2020; 181: 271-80）。主な症状として、発熱、咳、咳以外の急性呼吸器症状及び重篤な肺炎が報告されている¹⁾。

本邦においては、2020 年 1 月 15 日に SARS-CoV-2 に感染した 1 例目の患者が確認され、2020 年 2 月 1 日、新型コロナウイルス感染症²⁾ が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）に基づく指定感染症³⁾ 及び検疫法に基づく検疫感染症⁴⁾ に指定された。2021 年 6 月 29 日現在、本邦における感染者（PCR 陽性）は 796,829 例、入院治療等を要する者は 16,620 例（うち、重症者は 552 例）、退院又は療養解除となった者は 764,913 例、死亡は 14,705 例と報告されている⁵⁾。

カシリビマブ（遺伝子組換え）（以下、「カシリビマブ」）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）（以下、「イムデビマブ」）はいずれも、米国 Regeneron pharmaceuticals 社により創製された、SARS-CoV-2 の S タンパク質上の受容体結合ドメイン（以下、「RBD」）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、それぞれ RBD 上の異なるエピトープを認識して RBD と ACE2 の結合を阻害し、宿主細胞への SARS-CoV-2 の侵入を阻害すると考えられている。

今般、申請者は、米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られていること、並びに海外第 I / II / III 相試験（COV-2067 試験）の速報値及び国内第 I 相試験（JV43180 試験）の成績に基づき、本品目は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして、特例承認に係る承認申請を行った。本品目は SARS-CoV-2 の異なる部位を認識する 2 種類の抗体製剤を含むが、両剤の併用投与が必須であり、特例承認品目であることも踏まえ、1 パッケージとして適切な流通を可能とするため製剤毎ではなく規格毎に 1 品目として承認申請された。なお、本報告書は「特例承認を求める申請が検討されている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 3 年 6 月 25 日付け薬生薬審発 0625 第 1 号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

免疫グロブリン遺伝子の重鎖及び κ 型軽鎖の可変領域がヒトの配列に改変されたトランスジェニックマウスを、S タンパク質⁶⁾ を発現するプラスミド及び RBD⁶⁾ とマウス Fc からなる組換え融合タンパク質で免疫することにより得られたマウス B 細胞に由来する抗体、並びに SARS-CoV-2⁷⁾ 感染歴を有するドナー由来の末梢血 B 細胞に由来する抗体から、機能アッセイに基づき、RBD の異なるエピトープを認識

¹⁾ 2020 年 2 月 1 日～8 月 5 日に感染症発生動向調査へ届け出られた 29,601 例の届出時の症状 [感染症週報 2020 年通巻第 22 巻 31・32 合併号 : <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-31-32.pdf> (最終確認日 : 2021 年 6 月 30 日)]

²⁾ 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス (令和 2 年 1 月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。) であるものに限る。

³⁾ 既に知られている感染性の疾病 (一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。) であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの (感染症法第 6 条)

⁴⁾ 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの (検疫法第 2 条第 3 号)

⁵⁾ 厚生労働省 : <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html> (最終確認日 : 2021 年 6 月 30 日)

⁶⁾ ██████████

⁷⁾ ██████████

する抗体がそれぞれ選択された (Science 2020; 369: 1010-4)。当該抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片をヒト IgG 重鎖及び軽鎖の定常領域を含むプラスミドにそれぞれ挿入し、遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子構成体を CHO 細胞にそれぞれ導入し、カシリビマブ原薬又はイムデビマブ原薬の製造に最適なクローンを起源として、カシリビマブ及びイムデビマブの MCB 及び WCB が調製された⁸⁾。

カシリビマブ及びイムデビマブの MCB、WCB 及び EPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、カシリビマブ及びイムデビマブのいずれにおいても製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [] 以下で保管される。 []、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

カシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬の製造方法は、いずれも WCB 融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト、 [] クロマトグラフィー・ [] ウイルス不活化、 [] クロマトグラフィー、 [] クロマトグラフィー、ウイルス除去 [] ろ過、 []、 []、 []・分注及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、いずれの原薬も []、 [] 及び [] とされている。

カシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬の製造方法について、それぞれ実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

カシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

カシリビマブ及びイムデビマブの MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、MVM 試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、いずれも検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するマイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び MVM 試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施された (表 1)。

⁸⁾ カシリビマブ及びイムデビマブは、それぞれ上記の [] に由来する。

表1 カシリビマブ及びイムデビマブのウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	カシリビマブ		イムデビマブ	
	X-MuLV	MVM	X-MuLV	MVM
ウイルス不活化	■■■	■■■	■■■	■■■
クロマトグラフィー	■■■	■■■	■■■	■■■
ウイルス除去(ろ過 ^{a)})	■■■	■■■	■■■	■■■
総ウイルスクリアランス指数	>13.6	>14.0	>13.0	>13.5

a)

2.1.4 製造工程の開発の経緯

カシリビマブ及びイムデビマブの原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、いずれも以下のとおりである（それぞれ毒性試験用製法、製法 A、製法 B 及び製法 C とする）。なお、製法 B 及び製法 C が申請製法である。

- 毒性試験用製法から製法 A : ■■■ ■■■ の導入、■■■、■■■ の変更等
- 製法 A から製法 B : ■■■ の変更等
- 製法 B から製法 C への移管 : ■■■、■■■、■■■ の変更等

海外第 I/II/III 相試験 (COV-2067 試験) では製法 A 及び製法 B の原薬を用いて製造された製剤が使用され、国内第 I 相試験 (JV43180 試験) では製法 C の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法 A から製法 B への製法変更及び製法 B から製法 C への移管に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

カシリビマブ及びイムデビマブについて、表 2 に示す特性解析がそれぞれ実施された。

表2 カシリビマブ及びイムデビマブの特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 (C 末端アミノ酸配列、脱アミド化、酸化、Asp 異性化、ピログルタミル化、N 結合型糖鎖結合部位、糖化)、シークエンスバリエーション、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、■■■、■■■、■■■、■■■
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	SARS-CoV-2 S タンパク質結合活性
	FcRn 結合活性
	中和活性
	ADCP 活性、ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について、S タンパク質との結合親和性が ■■■ 法により検討され、その K_D 値はカシリビマブで ■■■ nmol/L、イムデビマブで ■■■ nmol/L であった。また、FcRn との結合親和性が ■■■ 法により検討された。なお、中和活性、ADCP 活性、ADCC 活性及び CDC 活性の検討結果は 3.1.2 及び 3.1.5 に記載した。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、*変化体 A、*変化体 B、*変化体 C 及び*変化体 D が目的物質由来不純物とされた。目的物質関連物質とされた分子種はない。*変化体 A、

***変化体B** 及び ***変化体C** は、原薬及び製剤の規格及び試験方法によりそれぞれ管理されている。
 ***変化体D**は、カシリビマブ及びイムデビマブのいずれにおいても、含量が比較的低値であること、通常の保存条件下での増加は有効性及び安全性に影響を与えないこと等から、日常的な管理は設定されていない。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

2.1.5.3 製造工程由来不純物

カシリビマブ及びイムデビマブのいずれにおいても、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、宿主細胞由来 DNA、浸出物及び元素不純物、残留溶媒（[REDACTED]及び[REDACTED]）、エンドトキシン、バイオバーデン並びに外来性感感染性物質が製造工程由来不純物とされた。[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び宿主細胞由来 DNA は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、浸出物及び元素不純物についてはリスクアセスメントが実施され、低リスクと判断された。

なお、エンドトキシン及びバイオバーデンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、[REDACTED]は[REDACTED]の規格及び試験方法によりそれぞれ管理されている。

2.1.6 原薬の管理

カシリビマブ及びイムデビマブの原薬の規格及び試験方法として、それぞれ、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（SE-UHPLC、iCIEF、MCE（[REDACTED]、[REDACTED]））、エンドトキシン、[REDACTED]糖鎖分析、微生物限度、[REDACTED]、生物活性（[REDACTED]中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、申請者は、[REDACTED]に[REDACTED]を追加で設定する予定であると説明している。

2.1.7 原薬の安定性

カシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬の主要な安定性試験は表3のとおりである。

表3 カシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬の主要な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	5	[REDACTED]°C	[REDACTED] 月 ^{a)} [REDACTED] 日 ^{b)}	[REDACTED] バイアル及び [REDACTED] [REDACTED] キャップ
加速試験		5	[REDACTED]°C	[REDACTED] 月	
苛酷試験		2	[REDACTED]°C	[REDACTED] 日	
光安定性		1	25°C、総照射 120 万 lux・h 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		
長期保存試験	製法 C	3	[REDACTED]°C	[REDACTED] 月 ^{b)}	[REDACTED] タンク
加速試験		3	[REDACTED]°C	[REDACTED] 月 ^{c)}	
		3	[REDACTED]°C/[REDACTED]%RH	[REDACTED] 月 ^{c)}	[REDACTED] バイアル
苛酷試験 ^{d)}		3	[REDACTED]°C	[REDACTED] 日	[REDACTED] バイアル

カシリビマブ原薬及びイムデ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。

- a) 1 ロットは [REDACTED] 月、4 ロットは [REDACTED] 月まで実施
- b) [REDACTED] 月まで安定性試験継続中
- c) [REDACTED] 月まで安定性試験継続中
- d) 製法 B 原薬との相対試験として実施された。

長期保存試験及び加速試験（[REDACTED]）では、いずれの原薬においても実施期間を通して品質特性に変化は認められなかった。

加速試験（ ）では、いずれの原薬においても の 、 における 及び における が認められた。

苛酷試験では、いずれの原薬においても、 の 、 における の 、 における の 、 における の 及び の 並びに における の が認められた。なお、製法 B 原薬と製法 C 原薬の分解傾向は同様であった。

光安定性試験の結果、カシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬は であった。

申請者は、申請時のカシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬の有効期間を、製法 B 原薬については ボトル及び キャップを一次容器とし 以下で保存するとき カ月、製法 C 原薬については タンクを一次容器とし 以下で保存するとき カ月としている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、①1 バイアル（6 mL）に内容液量 2.5 mL あたりカシリビマブ 300 mg を含有する水性注射剤及び 1 バイアル（6 mL）に内容液量 2.5 mL あたりイムデビマブ 300 mg を含有する水性注射剤を紙箱に同梱したもの、②1 バイアル（20 mL）に内容液量 11.1 mL あたりカシリビマブ 1,332 mg を含有する水性注射剤及び 1 バイアル（20 mL）に内容液量 11.1 mL あたりイムデビマブ 1,332 mg を含有する水性注射剤を紙箱に同梱したものである。カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のいずれも、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓、巻締め、外観検査、包装・表示及び保管・試験工程とされている。

なお、重要工程は、 及び 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが行われている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれ製法 I、製法 II 及び製法 III とする）。なお、申請製法は製法 II 及び III である。

- 製法 I から製法 II : の変更等
- 製法 II から製法 III への移管 : の変更等

いずれの製法変更においても品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤それぞれについて、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、純度試験（SE-UHPLC、iCIEF、MCE（ ）、 ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（ 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。

表4 カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤の主要な安定性試験の概略

	製造方法	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	
長期保存試験	原薬： 製法B	300 mg	4	5±3℃	9 カ月 ^{a) b)}	ガラス製バイアル及びフルオロレジンラミネートクロロブチルゴム栓	
		1,332 mg	2		9 カ月 ^{b) c)}		
加速試験		300 mg	4	25±2℃	6 カ月 ^{d) e)}		
		1,332 mg	2		6 カ月 ^{e) f)}		
苛酷試験		製剤： 製法II	300 mg	1	45±3℃		28 日
			1,332 mg	1			28 日
光安定性	300 mg	1	25±2℃、総照射 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ²				
	1,332 mg	1					
長期保存試験	原薬： 製法C	300 mg	3	5±3℃	3 カ月 ^{b)}	ガラス製バイアル及びフルオロレジンラミネートブチルゴム栓	
		1,332 mg	1		3 カ月 ^{b)}		
加速試験		300 mg	3	25±2℃/60±5%RH	3 カ月 ^{e) g)}		
		1,332 mg	1		3 カ月 ^{e)}		
苛酷試験 ^{h)}	製剤： 製法III	300 mg	2	45℃	35 日		
		1,332 mg	1		35 日		

カシリビマブ製剤及びイムデ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。

- a) 1 ロットは■カ月、3 ロットは■カ月まで実施
b) ■カ月まで安定性試験継続中
c) ■ロットは■カ月まで、■ロットは■カ月まで実施
d) 1 ロットは■カ月、3 ロットは■カ月まで実施
e) ■カ月まで安定性試験継続中
f) 1 ロットは■カ月、1 ロットは■カ月まで実施
g) 2 ロットは■カ月、1 ロットは■カ月まで実施
h) 製法IIで製造された製剤との相対試験として実施された。

長期保存試験では、いずれの製剤においても実施期間を通して品質特性に変化は認められなかった。

加速試験では■■■■■における■■■■■の■■■■■及び■■■■■の■■■■■、■■■■■における■■■■■の■■■■■が認められた。

苛酷試験では、カシリビマブ製剤において、■■■■■における■■■■■の■■■■■、■■■■■における■■■■■の■■■■■及び■■■■■の■■■■■並びに■■■■■における■■■■■の■■■■■が認められた。また、イムデビマブ製剤において、■■■■■における■■■■■、■■■■■における■■■■■の■■■■■、■■■■■における■■■■■の■■■■■及び■■■■■の■■■■■並びに■■■■■における■■■■■の■■■■■が認められた。なお、いずれの製剤も製法II製剤と製法III製剤の分解傾向は同様であった。

光安定性試験の結果、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤はいずれも光に不安定であった。

申請者は、申請時の製剤の有効期間を、ガラス製バイアル及びフルオロレジンラミネートクロロブチルゴム栓又はフルオロレジンラミネートブチルゴム栓を一次容器とし、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月としている（2.R.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の開発期間は短いこと等から、以下に示すように不足する情報はあったものの、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は確保されていると判断した。

2.R.1 ウイルスクリアランス試験について

「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（平成12年2月22日付け医薬審第329号）において、ウイルススクリアランス試験では少なくとも3種の異なるモデルウイルスを用いて、製造工程のウイルススクリアランス能を評価することとされている。

本申請にあたり2種類のモデルウイルスを用いた評価結果を提出したことについて、申請者は、以下のように説明している。

本申請にあたり提出した X-MuLV 及び MVM を用いたウイルススクリアランス試験に加え、PRV 及び SV40 を用いたウイルススクリアランス試験を実施中であり、結果が得られ次第、機構に提出する。

また、実施済のウイルススクリアランス試験（2.1.3 参照）で用いたウイルスのうち、X-MuLV は CHO 細胞からの混入のリスクがあるレトロウイルス様粒子の特異的モデルウイルスであること、また MVM は汎用されるモデルウイルスの中でもサイズが小さく化学的耐性の強いウイルスであり、精製工程におけるウイルス除去能を評価するためのワーストケースの非特異的モデルウイルスと考えられることを踏まえると、当該ウイルススクリアランス試験から、本剤の精製工程の一定のウイルススクリアランス能が確認されていると考える。

さらに、本剤の開発者が構築した製造プラットフォームによりウイルス不活化／除去に係る工程が同一機序で同一順序の精製工程を経て製造される類似のモノクローナル抗体の PRV に対するウイルススクリアランス試験結果から、本剤の製造工程は PRV に対しても一定のウイルススクリアランス能を有していると考えられる。

機構は、実施中のウイルススクリアランス試験結果が得られ次第申請者に速やかに提出を求め、本剤のウイルス安全性についてあらためて確認する必要があるものの、現時点までの情報に基づき、カシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬の精製工程は一定のウイルススクリアランス能を有すると考えることは可能と判断した。

2.R.2 原薬及び製剤の規格及び試験方法について

申請者は現在、原薬の規格及び試験方法として [] の [] であり、 []、 []、 [] 試験法を追加すると説明している。また、申請時に設定した規格及び試験方法の規格値は、限られた本剤の製造実績及び安定性試験成績に基づいて設定したものであることから、今後、 [] にそれまでに得られた追加のデータを踏まえて、本剤の規格値を見直すとして説明している。

機構は、 [] の規格試験への設定について、カシリビマブ及びイムデビマブの主たる作用機序は中和作用であること等を踏まえ申請者の方針を了承した。また、特性解析結果、製造実績及び安定性試験成績、臨床試験における投与経験等を踏まえ、現時点で申請者が設定した原薬及び製剤の規格値は受入れ可能であると判断した。今後、予定する時期に製造実績等を踏まえて規格値を見直し、適切な薬事対応をとるよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答したことから機構はこれを了承した。

2.R.3 原薬及び製剤の有効期間について

カシリビマブ及びイムデビマブはタンパク質製剤であることから、原薬及び製剤の有効期間は「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の安定性試験について」（平成10年1月6日付け医薬審第6号）に従い、実保存期間、実保存条件での3ロット以上の長期保存試験成績に基づき設定する必要がある。原薬及び製剤の安定性試験は実施中（2.1.7 及び 2.2.5 参照）であり申請者が設定した有効期間 ■ カ月の成績は得られておらず、また製剤については 1,332 mg 製剤の安定性試験成績は一次容器の異なる各製法でいずれも3ロットを満たしていない。機構は、本剤の原薬及び製剤の安定性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明している。

本剤の原薬及び製剤について、苛酷試験及び加速試験では、抗体製剤における安定性指標と考える ■■■■■ の結果に顕著な変化は認められていない。これは本剤の ■■■■■ した、 ■■■■■ で ■■■■■ と ■■■■■ しており、 ■■■■■ においては ■■■■■ にも ■■■■■ に ■■■■■ は ■■■■■。これらの情報に基づき、本剤の原薬及び製剤について、5°Cで ■■■■■ カ月保存したときにも大きな変化はないと予想している。

また、1,332 mg 製剤の安定性試験成績が、製法Ⅱ製剤及び製法Ⅲ製剤ともに3ロットに満たないことについて、 ■■■■■ 製剤が ■■■■■ 及び ■■■■■ の点から ■■■■■ であると考えており、 ■■■■■ の成績により ■■■■■ 安定性も評価可能と考える。

機構は、本剤が医療現場において緊急に求められている医薬品であり、かつグローバルに流通する製品の供給が本邦に対して滞るリスクを考慮すると、申請者の説明に一定の理解はできることから、現時点で提出された資料に基づき申請時に設定された貯蔵方法及び有効期間を設定することはやむを得ないと考える。ただし、現在実施中の安定性試験成績を測定時点毎に速やかに確認し、予想と異なる傾向が認められた時には速やかに適切な対応を取ることが必要と考える。また、1,332 mg 製剤についても追加の安定性試験成績を得ることが必要である。以上の点について申請者に対応するよう求め、申請者は適切に対応する旨回答したことから、機構はこれを了承した。

以上より機構は、カシリビマブ原薬及びイムデビマブ原薬の有効期間を、製法B原薬については ■■■■■ ボトル及び ■■■■■ キャップを一次容器とし ■■■■■ 以下で保存するとき ■■■■■ カ月、製法C原薬については ■■■■■ タンクを一次容器とし ■■■■■ 以下で保存するとき ■■■■■ カ月とすること、また、製剤の有効期間を、ガラス製バイアル及びフルオロレジンラミネートクロブチルゴム栓又はフルオロレジンラミネートブチルゴム栓を一次容器とし、紙箱で遮光下、2~8°Cで保存するとき、24カ月とすることは可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

カシリビマブ及びイムデビマブの非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本項で用いる値は平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 SARS-CoV-2 に対する結合特性

3.1.1.1 S タンパク質及び RBD に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

S タンパク質及び RBD に対するカシリビマブ及びイムデビマブの結合親和性が SPR 法を用いて検討され、結果は表 5 のとおりであった。

表 5 SARS-CoV-2 の S タンパク質及び RBD に対する結合親和性

	平衡解離定数 (K_D) ^{a)} (pmol/L)		
	RBD (単量体)	RBD (二量体)	S タンパク質 (安定化、三量体)
カシリビマブ	1,830	18.7	45.8
イムデビマブ	31,500	98.5	46.7

a) 25°C、pH 7.4

3.1.1.2 RBD 上のカシリビマブ及びイムデビマブのエピトープマッピング (CTD 4.2.1.1-2)

低温電子顕微鏡を用いてカシリビマブ及びイムデビマブの Fab 領域と RBD の複合体の構造を決定することによりエピトープが検討された。結果は表 6 のとおりであり、カシリビマブ及びイムデビマブそれぞれのエピトープのアミノ酸残基は重複しないことが確認された。

表 6 カシリビマブ及びイムデビマブと RBD の結合において相互作用するアミノ酸残基

	RBD のアミノ酸残基	抗体のアミノ酸残基	
		重鎖	軽鎖
カシリビマブ	K417	T28、D31、T102	—
	L455	D31	—
	F456	T102	—
	E484	S56	—
	F486	Y50、Y59、R100	L94
	N487	R100	—
	Y489	Y33、Y53	—
	Q493	N74	—
イムデビマブ	R346	N31	—
	N440	G103	—
	L441	Y102	—
	K444	N31	—
	V445	S52	—
	G446	Y59	—
	Y449	N57	—
Q498	Y59	—	

—：該当せず

3.1.1.3 RBD に対する結合親和性及び RBD と ACE2 の結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3)

単量体 RBD に対するカシリビマブ及びイムデビマブの結合親和性が SPR 法を用いて検討された。カシリビマブ又はイムデビマブの一方を飽和させた状態で他方を曝露したとき、いずれの場合でも、後から曝露した抗体の RBD に対する結合が認められた。

単量体 RBD に対するカシリビマブ及びイムデビマブの結合親和性が ELISA 法を用いて検討され、 EC_{50} は 25.2 pmol/L (カシリビマブ)、21.0 pmol/L (イムデビマブ) 及び 25.7 pmol/L (カシリビマブ及びイムデビマブ併用) であった。

二量体 RBD と ACE2 の結合に対するカシリビマブ及びイムデビマブの阻害作用が ELISA 法により検討された。カシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) は濃度依存的に二量体 RBD と ACE2 の結合を阻害し、その IC_{50} は 56.4 pmol/L (カシリビマブ)、165 pmol/L (イムデビマブ) 及び 81.8 pmol/L (カシ

リビマブ及びイムデビマブ併用)であった。

3.1.2 *in vitro* における SARS-CoV-2 に対する中和活性 (CTD 4.2.1.1-5)

S タンパク質を発現させた非増殖性水疱性口内炎ウイルス粒子⁹⁾ (シールドウイルス粒子)、S タンパク質遺伝子を挿入した増殖性水疱性口内炎ウイルス⁹⁾ (組換えウイルス) 又は SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) をカシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) で処理し、Vero 細胞又は Vero E6 細胞を用いて、培養 24 時間後 (シールドウイルス粒子及び組換えウイルス) 又は 72 時間後 (SARS-CoV-2) の細胞内のウイルス感染を指標として、カシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) の中和活性が検討された。結果は表 7 のとおりであり、シールドウイルス粒子、組換えウイルス及び SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) のいずれにおいても濃度依存的に中和活性が認められた。

表 7 SARS-CoV-2 に対する中和活性 (pmol/L)

	シールドウイルス粒子		組換えウイルス		SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株)	
	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀	EC ₅₀	EC ₉₀
カシリビマブ	62.4	436	43.1	171	37.4	178
イムデビマブ	43.0	253	31.3	138	42.1	430
カシリビマブ及びイムデビマブ	48.9	260	27.0	77.0	31.0	173

3.1.3 *in vitro* 逃避変異発現の検討 (CTD 4.2.1.1-6)

カシリビマブ及びイムデビマブ単独又は併用 (0.016~50 µg/mL)¹⁰⁾ 存在下で、S タンパク質を発現させた増殖性水疱性口内炎ウイルス⁹⁾ (組換えウイルス) を感染させた Vero E6 細胞 (1~2 継代目) 又は Vero 細胞 (3~7 継代目) から培養上清を採取して継代したとき、カシリビマブ単独及びイムデビマブ単独では、2 継代目において、カシリビマブ及びイムデビマブ併用では 7 継代目において、20%以上の細胞変性効果 (中和活性の消失) が認められた。

3.1.4 変異株に対する中和活性 (CTD 4.2.1.1-5、CTD 4.2.1.1.6)

RBD 上にアミノ酸変異¹¹⁾ を有する S タンパク質を発現させた非増殖性水疱性口内炎ウイルス粒子 (シールドウイルス粒子) をカシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) で処理し、Vero 細胞を用いて、培養 24 時間後の細胞内のウイルス感染を指標として、カシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) の中和活性が検討された。主な結果は表 8 のとおりであり、懸念される変異株 (VOC) 及び注目すべき

⁹⁾ 水疱性口内炎ウイルスの糖タンパク質に関する遺伝子を欠損させて作製

¹⁰⁾ 併用時の濃度はカシリビマブ及びイムデビマブを 1 : 1 とした総濃度で示す

¹¹⁾ 非臨床試験、臨床試験、*in vitro* 逃避変異発現の検討 (3.1.3 参照)、公表文献、Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) において報告されている SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD 変異から選択された。B.1.1.7 系統 (Alpha) 及び B.1351 系統 (Beta) の他に検討された SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD のアミノ酸変異は以下のとおり。

L18F、A222V、Q321L、P322A、T323I、P330S、E340K、V341I、A344S、A348T、A352S、N354D、N354S、S359N、V367F、N370S、A372T、F377L、K378R、V382L、P384L、P384S、R403K、E406D、R408I、Q409E、Q414E、Q414R、K417E、K417N、K417R、A435S、N439K、N439V、N440K、L441Q、K444L、K444N、K444Q、K444T、V445A、V445T、G446V、Y449N、N450D、L452R、Y453F、L455F、K458N、K458R、I468V、T470I、E471Q、I472V、A475V、G476S、S477N、T478I、P479S、V483A、E484K、E484Q、G485D、G485S、F486L、F486V、F490L、F490P、F490S、F490Y、Q493E、Q493K、S494P、Q498H、P499S、N501Y、Y508H、E516Q、H519P、H519Q、A520S、A522S、A522V、K537R、D614G、D614N、V687G、V1128A、E406D/Q498H、K417R/K444Q、K417T/E484K、K444N/E484K、V445A/F486L、E484K/P499S、L452R/E484Q 及び L452R/T478K

変異株 (VOI) ¹²⁾ に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性は参照株に対する中和活性と大きく異ならなかった。なお、C.37 系統 (Lambda) については検討中であり、現時点で結果は得られていない。また、検討されたアミノ酸変異のうち K444T、K417R/K444Q、K444N/E484K、V445A/F486L、E484K/P499S は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性が参照株と比較して 6 倍以上低下した。

表 8 VOC 及び VOI に対する中和活性

系統	検討されたアミノ酸変異 ^{a)}	中和活性の変化倍率 ^{b)}		
		カシリビマブ	イムデビマブ	カシリビマブ 及びイムデビマブ併用
B.1.1.7 系統 (Alpha)	H69 欠失、V70 欠失、Y145 欠失、N501Y、 A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H	1.16	0.73	0.87
B.1.351 系統 (Beta)	D80Y、D215Y ^{c)} 、L241 欠失、L242 欠失、A243 欠失、 K417N、E484K、N501Y、D614G、A701V	44.66	0.18	0.60
P.1 系統 (Gamma)	K417T/E484K	142.85	0.66	1.43
B.1.617.2 系統 (Delta)	L452R/T478K	0.7	0.9	0.8
B.1.427/B.1.429 系統 (Epsilon)	L452R	1.29	1.07	1.23
B.1.526.1 系統				
P.2 系統 (Zeta)	E484K	24.79	1.71	2.15
B.1.525 系統 (Eta)				
P.3 系統 (Theta)				
B.1.526 系統 (Iota)				
R.1 系統				
B.1.617.1 系統 (Kappa)	L452R/E484Q	7.2	0.6	1.4
B.1.617.3 系統				
C.37 系統 (Lambda)	L452Q/F490S	—	—	—

a) B.1.1.7 系統及び B.1.351 系統は全配列、それ以外の系統は S タンパク質の主要なアミノ酸変異を用いて検討された。

b) 変異株における EC₅₀/参照株 (D614 又は D614G 変異) における EC₅₀

c) 流行初期の解析において D215Y とされたが、その後 D215G であったことが判明している。

— : 検討中であり結果は得られていない。

¹²⁾ WHO : 2021 年 6 月 15 日時点 [<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (最終確認日 : 2021 年 6 月 29 日)]、感染症研究所 : 2021 年 6 月 11 日時点 [<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/43/covid19-43-2.pdf> (最終確認日 : 2021 年 6 月 29 日)] 及び米国 CDC [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html> (最終確認日 : 2021 年 6 月 29 日)] の VOI 及び VOC。WHO における定義は以下のとおり。感染症研究所や米国 CDC においては各国の流行状況等も勘案し決定されている。

【VOI】①及び②を満たす場合、又は③の場合

① 標準株 (reference isolate) と比較して表現型が変化しているか、表現型への影響に関連することが明らか又は疑われるアミノ酸の変化につながる変異をゲノムが有する場合

② 市中での散发例/複数の COVID-19 症例/クラスターを引き起こすことが確認されているか、複数の国で検出されている場合

③ その他、WHO SARS-CoV-2 Virus Working Group へのコンサルテーションの下、WHO が VOI として評価する場合

【VOC】VOI のうち、比較アセスメントにより①又は②と関連していることが実証された場合

① 以下のうちいずれかがみられる場合

- 感染・伝播性の増加又は COVID-19 の疫学に有害な変化
- 毒力 (virulence) の増大又は臨床像の変化
- 公衆衛生・社会的措置又は流通する診断法、ワクチン、治療薬の有効性の低下

② その他、WHO SARS-CoV-2 Virus Working Group へのコンサルテーションの下、WHO が VOC として評価する場合

[<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update> (最終確認日 : 2021 年 6 月 29 日)]

3.1.5 エフェクター機能についての検討 (CTD 4.2.1.1-4)

3.1.5.1 ADCP 活性

ヒト単球由来マクロファージを用いて、S タンパク質発現細胞に対する ADCP 活性が貪食率¹³⁾ を指標として検討された。その結果、検討された濃度 (カシリビマブ又はイムデビマブの各濃度 : 25.6 fmol/L ~10 nmol/L) における最大の ADCP 活性は、カシリビマブ 41.7%、イムデビマブ 45.0%、カシリビマブ及びイムデビマブ併用 43.9%であった。

3.1.5.2 ADCC 活性

初代ヒト NK 細胞をエフェクター細胞として、S タンパク質発現細胞に対する ADCC 活性が検討され、カシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) により、濃度依存的に ADCC 活性 (カシリビマブ又はイムデビマブの各濃度 : 95.4 fmol/L ~100 nmol/L) が認められた。

また、ヒト T 細胞株 (Jurkat 細胞) をエフェクター細胞として、S タンパク質発現細胞に対する ADCC 活性がルシフェラーゼレポーターアッセイにより検討され、カシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) により、濃度依存的に ADCC 活性 (カシリビマブ又はイムデビマブの各濃度 : 9.5 fmol/L ~10 nmol/L) が認められ、EC₅₀ はそれぞれ 15.3 pmol/L (カシリビマブ)、19.1 pmol/L (イムデビマブ)、11.5 pmol/L (カシリビマブ及びイムデビマブ併用) であった。

3.1.5.3 CDC 活性

正常ヒト血清 (補体源) 存在下で S タンパク質発現細胞に対する CDC 活性が検討され、カシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) の CDC 活性 (カシリビマブ又はイムデビマブの各濃度 : 0.48 pmol/L ~500 nmol/L) は認められなかった。

3.1.6 抗体依存性免疫増強 (ADE) 作用

3.1.6.1 *in vitro* における ADE 作用 (CTD 4.2.1.1-7 及び 4.2.1.1-8)

カシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) 存在下で S タンパク質を発現させた非増殖性水疱性口内炎ウイルス粒子 (シュードウイルス粒子) を Fc γ 受容体が発現する各種細胞株 (U937、THP1、IM9、K562 及び Raji) と培養したとき、イムデビマブ単独、カシリビマブ及びイムデビマブ併用存在下 (カシリビマブ又はイムデビマブの各濃度 : 1.53 pmol/L ~100 nmol/L) では THP1 細胞株 (Fc γ 受容体 I 及び II 発現) 及び Raji 細胞株 (Fc γ 受容体 II 発現) においてウイルスの侵入が認められたが、ウイルス感染細胞の最大割合は、0.06~1.34%とわずかであった。

また、カシリビマブ及びイムデビマブ (単独及び併用) 存在下で SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) を Fc γ 受容体が発現するヒト単球由来マクロファージと培養したとき、ウイルス感染細胞の割合は、カシリビマブ及びイムデビマブ (単独又は併用) 存在下 (カシリビマブ又はイムデビマブの各濃度 : 0.05 pmol/L ~4 nmol/L) で 0~1.39%、対照抗体 (IgG1) 存在下で 0.1~0.39%であり、濃度依存的な傾向もなく、カシリビマブ及びイムデビマブによる ADE 作用は認められなかった。

¹³⁾ S タンパク質発現細胞を貪食したヒト単球由来マクロファージの割合

3.1.6.2 *in vivo* における ADE 作用 (CTD 4.2.1.1-12)

シリアンハムスターにカシリビマブ及びイムデビマブ併用又は 2 種類の IgG4^{P-GG} 抗体¹⁴⁾ 併用を 0 (溶媒¹⁵⁾)、0.00025¹⁶⁾、0.0025、0.025、0.25 又は 2.5 mg/kg (各抗体の用量) 腹腔内投与し、2 日後に SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、1.00×10⁴ PFU/個体) を鼻腔内接種したとき、いずれの投与群においても、溶媒投与群と比較して体重減少、肺の炎症の悪化及びウイルス量増加の程度は小さく、また、同用量のカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群と 2 種類の IgG4^{P-GG} 抗体併用群との間で結果が異なる傾向は認められず、ADE 作用は観察されなかった。

3.1.7 *in vivo* 抗ウイルス活性

3.1.7.1 SARS-CoV-2 感染動物における治療効果

SARS-CoV-2 感染動物におけるカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与時の治療効果が検討され、その結果は表 9 のとおりであった。

表 9 SARS-CoV-2 感染動物における治療効果

動物種 (例数/群)	用法・用量、ウイルス曝露方法	主な結果の概要	添付資料 CTD
シリアンハムスター (雄雌計 5)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、2.3×10 ⁴ PFU/個体) を鼻腔内接種し、1 日後にカシリビマブ及びイムデビマブ併用又は 2 種類の IgG4 ^{P-GG} 抗体 ¹⁴⁾ 併用 (0 (溶媒)、0.25/0.25、2.5/2.5、25/25 mg/kg ^{a)}) を腹腔内投与。	体重 (SARS-CoV-2 接種 7 日後) : 溶媒群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用群 (2.5/2.5 mg/kg ^{a)} 以上) 及び IgG4 ^{P-GG} 抗体群で体重減少の抑制が認められた。 ウイルス RNA 量 (検体: 口腔スワブ及び肺組織) : カシリビマブ及びイムデビマブ併用群及び IgG4 ^{P-GG} 抗体群のいずれの用量でもウイルス RNA 量に変化は認められなかった。 肺の病理組織学的検査 ^{b)} (剖検日: ウイルス投与 7 日後) : 溶媒群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用群 (2.5/2.5 mg/kg ^{a)} 以上) で肺炎を示す面積の割合が減少し、炎症の重症度が低い傾向が認められた。 溶媒群と比較して、IgG4 ^{P-GG} 抗体群 (2.5/2.5 mg/kg ^{a)} 以上) で肺炎を示す面積の割合は同程度であり、0.25/0.25 mg/kg ^{a)} では増加した。カシリビマブ及びイムデビマブ併用群及び IgG4 ^{P-GG} 抗体群で明確な差は認められなかった。	4.2.1.1-9~ 11
アカゲザル (雄雌計 2~4)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、各投与経路: 5.25×10 ⁵ PFU) を気管内及び鼻腔内に接種し、1 日後にカシリビマブ及びイムデビマブ併用 (12.5/12.5、75/75 mg/kg ^{a)}) 又は溶媒を静脈内投与。	ウイルス RNA 量 (検体: 口腔スワブ及び鼻腔スワブ ^{c)}) : 溶媒群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用群のいずれの用量も早期に低値となる傾向が認められた。 肺の病理組織学的検査 (剖検日: ウイルス曝露 8 日後) : 溶媒群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用群のいずれの用量も、肺炎病変が認められた肺葉数が減少する傾向が認められた。	4.2.1.1-13 ~14

a) 各抗体の投与用量。

b) 肺炎を示す領域の割合が画像解析により測定され、炎症の重症度が 5 ポイントスケールで評価された。

c) 検体採取日: ウイルス曝露前、曝露 1、2、4、6 及び 7 日後

3.1.7.2 SARS-CoV-2 感染動物における逃避変異発現の検討 (CTD 4.2.1.1-15)

アカゲザル (雌 13 例、雄 11 例) に SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、各投与経路: 5.25×10⁵ PFU) を気管内及び鼻腔内に接種し、接種 3 日前又は接種 1 日後に、カシリビマブ及びイムデビマブ併用 [接種

¹⁴⁾ カシリビマブ及びイムデビマブと Fab 領域は同じであるが、Fcγ 受容体への結合能が除去され Fc 受容体依存的なエフェクター機能を有しない抗体

¹⁵⁾ 0.1%ポリソルベート 80 含有生理食塩水

¹⁶⁾ EC₅₀ から検討した時に十分な中和活性が得られないと考えられた投与量。Fc 受容体依存的な ADE 作用はウイルスに対して十分な中和活性が得られない抗体濃度において認められたとの報告 (Immunol Rev 2015; 268: 340-64) がある。

3 日前投与群：0.15/0.15、25/25 mg/kg、接種 1 日後投与群：12.5/12.5、75/75 mg/kg（各抗体用量）] 又は溶媒を静脈内投与したとき、口腔及び鼻腔内検体中の S タンパク質において、カシリビマブ及びイムデビマブ併用群と溶媒群で異なるアミノ酸変異は認められなかった。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理はカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）における一般状態観察等で評価され、申請者は、カシリビマブ及びイムデビマブの併用投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系への影響は認められていないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 カシリビマブ及びイムデビマブの SARS-CoV-2 に対する阻害活性について

申請者は、カシリビマブ及びイムデビマブの SARS-CoV-2 に対する阻害活性について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 は、ウイルス表面に存在する S タンパク質が宿主細胞の ACE2 に結合することで宿主細胞に侵入し、感染に至るとされている（Cell 2020; 181: 271-80）。S タンパク質は 2 つの機能的サブユニットからなり、RBD を含む S1 サブユニットは宿主細胞の ACE2 に結合し、S2 サブユニットはウイルスと細胞膜の融合を媒介する（Cell 2020; 181: 281-92）。カシリビマブ及びイムデビマブは、RBD 上の互いに重複しないエピトープに結合し、RBD とヒト ACE2 の結合を阻害すること（3.1.1 参照）で、SARS-CoV-2 に対する中和活性を示す（3.1.2 参照）と考えられる。また、SARS-CoV-2 感染動物における治療効果の検討において、カシリビマブ及びイムデビマブ併用群と IgG4^{P-GG 17} 投与群の結果に明らかな差がなかったこと（3.1.7 参照）から、カシリビマブ及びイムデビマブの SARS-CoV-2 に対する主要な作用は Fc 領域を介したエフェクター機能ではなく中和活性であると考えられる。

機構は、カシリビマブ及びイムデビマブの SARS-CoV-2 に対する中和活性は示されており、薬理的観点から SARS-CoV-2 による感染症に対する効果は期待できるものとする。

3.R.2 変異株に対する中和活性について

申請者は、*in vitro* における検討において、検討中である C.37 系統（Lambda）を除き、懸念される変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）¹⁸⁾ に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性の低下は確認されていない（3.1.4 参照）と説明している。

機構は、以下のように考える。

検討された VOC 及び VOI に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性は期待できるものとする。ただし、新規変異株に対するカシリビマブ及びイムデビマブの中和活性の有無は、有効性に関する重要な情報であることから、製造販売後も引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。なお、変異株に対する臨床的有効性については 7.R.1 で

¹⁷⁾ カシリビマブ及びイムデビマブと Fab 領域は同じであるが、Fcγ 受容体への結合能が除去され Fc 受容体依存的なエフェクター機能を有しない抗体

¹⁸⁾ WHO：2021 年 6 月 15 日時点 [https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/（最終確認日：2021 年 6 月 29 日）]、感染症研究所：2021 年 6 月 11 日時点 [https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/43/covid19-43-2.pdf（最終確認日：2021 年 6 月 29 日）] 及び米国 CDC [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html（最終確認日：2021 年 6 月 29 日）] の VOI 及び VOC

議論する。

3.R.3 抗体依存性免疫増強 (ADE) 作用について

申請者は、カシリビマブ及びイムデビマブの ADE 作用について、以下のように説明している。

ウイルスに結合した抗体の Fc 領域と Fcγ 受容体の結合により、抗体とウイルスが Fcγ 受容体発現細胞に取り込まれ、結果としてウイルス複製や感染性等が増強する可能性がある (ADE 作用)。非臨床 (*in vitro* 及び *in vivo*) における ADE 作用の検討結果について、臨床への外挿性は確立していないため結果の解釈には注意が必要であるが、非臨床試験成績 (3.1.6 参照) を踏まえればカシリビマブ及びイムデビマブが ADE 作用を有する可能性は低いと考える。

機構は、非臨床薬理の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サルにカシリビマブ及びイムデビマブを単独及び併用投与したときの PK が検討された。サル血清中のカシリビマブ及びイムデビマブ濃度は ELISA 法 (定量下限: 0.078 µg/mL) により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

雄性サルにカシリビマブ及びイムデビマブ (単独又は併用) を単回投与 (静脈内又は皮下投与) したときの PK パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 サルにカシリビマブ及びイムデビマブを単独又は併用で単回投与したときの PK パラメータ

試験薬	用量 (mg/kg)	投与経路	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h 又は日 ^{a)})	t _{1/2} (日)	AUC _{inf} (日・µg/mL)	CL (mL/日/kg) ^{b)}	V _{ss} (mL/kg)	BA (%) ^{c)}
カシリビマブ	1	皮下	2	9.47, 9.66	5.00, 5.00	15.6, 16.1	238, 283	4.21, 3.54	—	85.5
		静脈内 ^{d)}	2	25.6, 23.0	0.0833, 0.0833	15.1, 18.9	260, 349	3.85, 2.86	80.1, 75.1	—
	10	静脈内 ^{d)}	4	310±74.3	0.0833 [0.0833, 0.0833]	16.8±5.58	3,670±1,180	3.00±1.18	68.2±8.91	—
イムデビマブ	1	皮下	2	11.3, 12.1	2.00, 3.00	10.0, 10.6	172, 218	5.82, 4.59	—	99.5
		静脈内 ^{d)}	2	33.5, 30.2	0.0833, 0.0833	10.5, 5.09	220, 172	4.55, 5.83	62.3, 44.9	—
	10	静脈内 ^{d)}	4	272±30.8	0.0833 [0.0833, 0.0833]	13.1±2.50	2,710±695	3.93±1.26	71.3±7.40	—
カシリビマブ 及びイムデビマブ 併用 ^{d)}	10/10 ^{e)}	皮下	4	206±19.3	4.00 [2.00, 5.00]	16.3±2.42	5,780±927	3.53±0.580	—	81.6
		静脈内 ^{d)}	4	639±19.4	0.0833 [0.0833, 0.0833]	18.0±0.869	7,080±115	2.82±0.0462	68.4±2.67	—
	50/50 ^{e)}	静脈内 ^{d)}	4	2,960±986	0.0833 [0.0833, 0.0833]	16.8±2.12	27,700±2,100	3.62±0.265	63.3±10.2	—

平均値±標準偏差 (2例の場合は個別値)、t_{max} は中央値 [範囲]、—: 該当せず又は未算出

a) 静脈内投与時の単位は h、皮下投与時の単位は日、b) 皮下投与時は、見かけの全身クリアランス (CL_F) として記載、c) 平均値、d) 総ヒト IgG (カシリビマブ及びイムデビマブの合計に相当) 濃度から算出された PK パラメータを記載、e) カシリビマブ/イムデビマブの各用量を示す、f) 1~2 分かけて投与された。

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄サルにカシリビマブ及びイムデビマブ (単独又は併用) を 1 週間間隔で反復投与 (静脈内又は皮下投与) したときの PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 サルにカシリビマブ及びイムデビマブを単独又は併用で1週間間隔で反復投与したときのPKパラメータ

試験薬	用量 (mg/kg)	投与経路	性別	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h 又は日 ^{a)})	AUC _{tau} (日・µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)
カシリビマブ	50	静脈内	雄	5	1週目	1,270±284	0.0833 [0.0833, 0.0833]	4,700±553	446±18.1
					4週目	2,530±92.9	0.0833 [0.0833, 0.0833]	11,500±781	1,300±103
			雌	5	1週目	1,230±74.7	0.0833 [0.0833, 0.0833]	4,610±237	427±47.5
					4週目	2,280±81.1	0.0833 [0.0833, 0.0833]	10,200±973	1,100±151
イムデビマブ	50	静脈内	雄	5	1週目	1,550±138	0.0833 [0.0833, 0.0833]	5,020±452	470±47.6
					4週目	2,590±264	0.0833 [0.0833, 0.0833]	11,200±1,690	1,180±222
			雌	5	1週目	1,630±160	0.0833 [0.0833, 0.0833]	5,240±252	467±43.1
					4週目	2,660±184	0.0833 [0.0833, 0.0833]	11,900±1,380	1,280±165
カシリビマブ 及びイムデビマブ併用 ^{b)}	50/50 ^{c)}	静脈内	雄	5	1週目	2,650±211	0.0833 [0.0833, 0.0833]	8,570±439	799±37.2
					4週目	3,830±256	0.0833 [0.0833, 0.0833]	17,900±1,030	2,110±183
			雌	5	1週目	2,710±218	0.0833 [0.0833, 0.0833]	9,020±513	894±94.4
					4週目	3,870±502	0.0833 [0.0833, 0.0833]	18,100±2,500	1,950±400
	150/150 ^{c)}	静脈内	雄	5	1週目	7,890±519	0.0833 [0.0833, 0.0833]	26,300±1,670	2,700±202
					4週目	12,800±841	0.0833 [0.0833, 0.0833]	49,800±3,560	4,610±477
			雌	5	1週目	6,950±407	0.0833 [0.0833, 0.0833]	25,900±780	2,690±159
					4週目	12,900±850	0.0833 [0.0833, 0.0833]	53,600±895	5,320±221
		皮下	雄	5	1週目	3,180±215	2.00 [1.00, 2.00]	19,400±1,600	2,660±437
					4週目	7,750±1,110	2.00 [1.00, 2.00]	45,200±8,450	5,090±1,250
			雌	5	1週目	3,090±252	2.00 [1.00, 2.00]	18,500±1,510	2,570±179
					4週目	6,980±665	2.00 [1.00, 3.00]	42,400±3,110	4,700±332

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

a) 静脈内投与時の単位はh、皮下投与時の単位は日、b) 総ヒトIgG (カシリビマブ及びイムデビマブの合計に相当) 濃度から算出されたPKパラメータを記載、c) カシリビマブ/イムデビマブの各用量を示す

4.2 分布

分布に関する試験は実施されておらず、申請者は以下のように説明している。

サルにカシリビマブ及びイムデビマブ (単独又は併用) を単回静脈内投与したとき、カシリビマブ及びイムデビマブの定常状態における分布容積 (4.1.1 参照) は、サルの血漿容積 (約 45 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことから、カシリビマブ及びイムデビマブの組織移行性は低いと考えられた。また、IgG1 はヒトにおいて血液胎盤関門を通過することが知られており (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44)、IgG1 製剤であるカシリビマブ及びイムデビマブも胎盤を通過する可能性があると考えられる。

4.3 代謝及び排泄

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

カシリビマブ及びイムデビマブはいずれも抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えられることから、「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。なお、ヒト IgG は乳汁移行することが知られており (World J Gastroenterol 2008; 14: 3085-7)、IgG1 製剤であるカシリビマブ及びイムデビマブも乳汁移行する可能性があると考えられる。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から特段の問題は認められていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

カシリビマブ及びイムデビマブの毒性試験として、反復投与毒性試験及び組織交差反応性試験が実施された。カシリビマブ及びイムデビマブいずれも、外来性因子である SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD に特異的な結合能を有することから、動物に交差反応性を示す可能性は低いものの、非特異的な結合並びに心血管系及び呼吸器系に対する影響と、非臨床試験の PK からヒト血中曝露量推定を同時に評価する目的で、反復投与毒性試験の動物種はカニクイザルが選択された。

5.1 単回投与毒性試験

カシリビマブ及びイムデビマブを用いた単回投与毒性試験は実施されていない。カシリビマブ及びイムデビマブを併用投与した反復投与毒性試験（5.2 参照）において、静脈内及び皮下投与経路での 150/150 mg/kg¹⁹⁾ 初回投与時に急性症状及び死亡例は認められず、概略の致死量は、カシリビマブ及びイムデビマブいずれも静脈内及び皮下投与経路で 150 mg/kg 超であった。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験が実施された（表 12）。全身毒性は認められなかった。カシリビマブ又はイムデビマブの単独投与時の無毒性量は、静脈内及び皮下いずれの投与経路でも 50 mg/kg と判断された。また、カシリビマブ及びイムデビマブの併用投与時の無毒性量は、静脈内及び皮下いずれの投与経路でも 150/150 mg/kg¹⁹⁾ と判断された。カシリビマブ及びイムデビマブの併用静脈内投与における無毒性量時の曝露量（AUC_{tau}）は、51,700 µg・日/mL（カシリビマブ及びイムデビマブの合計値）であった。

表 12 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内 皮下	4 週間 (1 回/ 週) + 回復 8 週間	溶媒 静脈内：0 ^{a)} 皮下：0 ^{a)}	カシリビマブ（静脈内） なし	カシリビマブ 静脈内：50 イムデビマブ 静脈内：50 カシリビマブ及びイムデビマブ併用 静脈内：150/150 ^{b)} 皮下：150/150 ^{b)}	4.2.3.2-1
			カシリビマブ 静脈内：50 イムデビマブ 静脈内：50	イムデビマブ（静脈内） なし		
			カシリビマブ及びイムデビマブ併用 静脈内：50/50 ^{b)} 、 150/150 ^{b)} 皮下：150/150 ^{b)}	カシリビマブ及びイムデビマブ併用（静脈内及び皮下） なし	カシリビマブ及びイムデビマブ併用 静脈内：150/150 ^{b)} 皮下：150/150 ^{b)}	
				回復期間 なし		

a) 同一個体に 10 mmol/L ヒスチジン、8% (w/v) 精製白糖、0.1% (w/v) ポリソルベート 80 含有生理食塩液を投与

b) カシリビマブ/イムデビマブの各用量を示す

5.3 遺伝毒性試験

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

¹⁹⁾ カシリビマブ/イムデビマブの各用量を示す。

5.4 がん原性試験

カシリビマブ及びイムデビマブはいずれも、ヒトにおける投与期間が短期間であること及び外来性因子を標的とし、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.7.1 参照）から、がん原性の懸念は低いと判断され、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

カシリビマブ及びイムデビマブはいずれも、外来性因子を標的とし、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.7.1 参照）から、生殖発生毒性試験は実施されていない。カシリビマブ及びイムデビマブを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

5.6 局所刺激性試験

カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与時の静脈内及び皮下投与時の局所刺激性は、静脈内及び皮下投与による反復投与毒性試験（5.2 参照）で評価され、局所刺激性は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

カシリビマブ及びイムデビマブそれぞれについて、ヒト正常組織、カニクイザル正常組織及びヒト胎児組織の凍結切片を用いて組織交差反応性が検討され、評価した全ての組織において交差性は認められなかった（表 13）。

表 13 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト及びカニクイザル正常組織	凍結組織切片に直接免疫ペルオキシダーゼ染色法で、カシリビマブ及びイムデビマブ（1 及び 10 µg/mL）の組織結合能を評価	なし	4.2.3.7.7-1
ヒト胎児組織	凍結組織切片に直接免疫ペルオキシダーゼ染色法で、カシリビマブ及びイムデビマブ（1 及び 10 µg/mL）の組織結合能を評価	なし	4.2.3.7.7-2

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、カシリビマブ及びイムデビマブのヒトへの併用投与について特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本剤の開発過程において、原薬及び製剤の製造所、製造スケール等が変更され、いずれの変更前後でも同等性及び同質性が確認されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。なお、製剤処方に変更されていない。

ヒト血清中のカシリビマブ及びイムデビマブ濃度はリガンド結合法（定量下限：0.156 µg/mL）、ADA は電気化学発光法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

日本人成人被験者 (SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者) を対象とした国内第 I 相試験 (JV43180 試験) 及び SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第 I / II / III 相試験 (COV-2067 試験) の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

6.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : JV43180 試験 <2021 年 3 月～継続中 (2021 年 5 月データカットオフ) >)

日本人成人被験者 (SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者) (PK 評価例数 : 18 例) を対象に、カシリビマブ及びイムデビマブを各 1,200 mg 併用又は各 4,000 mg 併用で 60 分 (±15 分) かけて単回静脈内投与又は各 600 mg 併用で単回皮下投与したときの PK パラメータは、表 14 のとおりであった。

ADA について、いずれの被験者においても投与 28 日後までに抗カシリビマブ抗体及び抗イムデビマブ抗体の発現は認められなかった。

表 14 日本人成人被験者にカシリビマブ及びイムデビマブを併用で単回投与したときの PK パラメータ

投与経路	用量 ^{a)} (mg)	例数	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	t _{1/2} (日)	AUC _{0-28 day} (日・µg/mL)	C _{28 day} (µg/mL)
静脈内	1,200/1,200	6	カシリビマブ	338±44.3	0.0833 [0.0833, 0.0833]	22.0±2.55	4,170±524	86.9±9.44
			イムデビマブ	361±25.8	0.0833 [0.0833, 0.0833]	19.5±1.41	3,870±449	74.9±8.46
	4,000/4,000	6	カシリビマブ	1,130±147	0.0833 [0.0833, 0.0833]	24.3±5.42	14,200±2,390	320±81.8
			イムデビマブ	1,140±142	0.0833 [0.0833, 0.0833]	19.3±2.99	13,200±2,310	266±68.2
皮下	600/600	6	カシリビマブ	64.0±13.9	7.08 [7.08, 7.10]	27.0±3.67 ^{b)}	1,360±285	37.4±6.81
			イムデビマブ	62.1±16.0	7.08 [3.00, 7.09]	24.0±4.67	1,290±329	32.5±8.07

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) カシリビマブ/イムデビマブの各用量を示す、b) 5 例

6.2.2 海外第 I / II / III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1～2 : COV-2067 試験、速報値 <2020 年 5 月～継続中 >)

6.2.2.1 第 III 相パート (コホート 1) (2021 年 2 月データカットオフ)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 (PK 評価例数 : カシリビマブ 2,367 例、イムデビマブ 2,400 例、カシリビマブ及びイムデビマブ 2,351 例) を対象に、カシリビマブ及びイムデビマブ (各 600 mg、各 1,200 mg 又は各 4,000 mg) を 60 分 (±15 分) かけて単回静脈内投与したとき、投与終了直後及び投与 28 日後におけるカシリビマブ及びイムデビマブの血清中濃度は表 15 のとおりであった。

ADA について、抗カシリビマブ抗体は、各 600 mg 群 1.6% (2/124 例)、各 1,200 mg 群 1.0% (12/1,238 例) 及び各 4,000 mg 群 0.3% (3/1,122 例)、抗イムデビマブ抗体は、各 600 mg 群 2.4% (3/123 例)、各 1,200 mg 群 1.7% (20/1,204 例) 及び各 4,000 mg 群 0.6% (7/1,090 例) に認められた。申請者は、ADA 発現率は低いこと及び単回投与であることから、薬物動態、有効性及び安全性に対する影響は小さいと考えたと説明している。

表 15 外国人 SARS-CoV-2 による感染症患者にカシリビマブ及びイムデビマブ併用を単回静脈内投与したときの血清中濃度

用量 (カシリビマブ/ イムデビマブ) (mg)	測定時期	測定対象	例数	血清中薬物濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
600/600	投与終了直後 ^{a)}	カシリビマブ	183	192 \pm 80.9
		イムデビマブ	196	198 \pm 84.8
		カシリビマブ及びイムデビマブ	182	387 \pm 162
	投与 28 日後	カシリビマブ	144	46.2 \pm 22.3
		イムデビマブ	144	38.5 \pm 19.7
		カシリビマブ及びイムデビマブ	144	84.8 \pm 41.7
1,200/1,200	投与終了直後 ^{a)}	カシリビマブ	807	331 \pm 109
		イムデビマブ	846	331 \pm 114
		カシリビマブ及びイムデビマブ	805	664 \pm 221
	投与 28 日後	カシリビマブ	926	78.0 \pm 28.6
		イムデビマブ	926	63.8 \pm 23.9
		カシリビマブ及びイムデビマブ	906	143 \pm 51.9
4,000/4,000	投与終了直後 ^{a)}	カシリビマブ	631	1,077 \pm 323
		イムデビマブ	647	1,073 \pm 309
		カシリビマブ及びイムデビマブ	629	2,143 \pm 605
	投与 28 日後	カシリビマブ	791	255 \pm 88.2
		イムデビマブ	774	207 \pm 74.0
		カシリビマブ及びイムデビマブ	771	461 \pm 159

平均値 \pm 標準偏差

a) 投与終了後 60 分以内に PK 測定用の血液検体が採取された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 カシリビマブ及びイムデビマブの PK の国内外差について

申請者は、以下の検討から、カシリビマブ及びイムデビマブを併用で単回静脈内投与したときのカシリビマブ及びイムデビマブの PK について、日本人と外国人で明らかな差異は認められていないと説明している。

- カシリビマブ及びイムデビマブは抗体製剤であり、血中タンパク結合率が PK に影響を及ぼす可能性、代謝に民族差が生じる可能性や薬物相互作用が生じる可能性が低いこと、投与経路が静脈内投与であり吸収過程に民族差は生じないこと、COV-2067 試験 (第Ⅲ相パート) において 600~4,000 mg 投与時の C_{max} 及び $C_{28 \text{ day}}$ に線形性が確認されていること等から、民族的要因が PK に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 外国人 SARS-CoV-2 感染症患者 (海外第 I / II / III 相試験 (COV-2067 試験) 第Ⅲ相パート) と日本人成人 (SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者) (国内第 I 相試験 (JV43180 試験)) で、カシリビマブ及びイムデビマブ併用単回静脈内投与時のカシリビマブ及びイムデビマブの血清中濃度は、投与直後 (C_{max}) と投与 28 日後 ($C_{28 \text{ day}}$) のいずれの時点においても同程度であったこと (6.2.1 及び 6.2.2.1 参照)。
- SARS-CoV-2 陽性患者の家庭内接触者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブ各 600 mg を併用単回皮下投与した海外第Ⅲ相試験 (R10933-10987-COV-2069 試験、NCT04452318) において、ベースライン時の PCR 結果 (SARS-CoV-2 陽性又は陰性) により PK パラメータに大きな差異はなく (表 16)、抗原の有無はカシリビマブ及びイムデビマブの PK に影響を及ぼさないと考えられることから、COV-2067 試験と JV43180 試験の成績に基づき、PK の国内外差の検討は可能であると考えること。

表 16 SARS-CoV-2 陽性患者の家庭内接触者にカシリビマブ及びイムデビマブ各 600 mg を併用単回皮下投与したときの PK パラメータ

ベースライン時の SARS-CoV-2 (PCR)	例数	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	t _{1/2} (日)	AUC _{0-28 day} (日・µg/mL)	C _{28 day} (µg/mL)
陰性	11	カシリビマブ	58.5±24.5	8.00 [4.00, 87.0]	32.4±9.48 ^{a)}	1099±406	30.4±11.9 ^{b)}
		イムデビマブ	55.2±25.0	7.00 [4.00, 15.0]	27.0±7.57 ^{a)}	990±409	24.6±9.65 ^{c)}
陽性	4	カシリビマブ	47.5±12.9	7.50 [4.00, 9.00]	30.2±5.31	953±213	33.5±12.3 ^{d)}
		イムデビマブ	46.1±13.8	7.50 [4.00, 9.00]	26.5±5.31	840±183	26.9±9.12 ^{d)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

a) 10 例、b) 83 例、c) 84 例、d) 9 例

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.2 成人患者における用法・用量の設定根拠について

申請者は、成人患者における用法・用量をカシリビマブ及びイムデビマブとしてそれぞれ 600 mg を併用で単回点滴静注と設定した根拠について、以下のように説明している。

- カシリビマブ及びイムデビマブは、いずれも SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD に結合するが、それぞれ異なるエピトープを標的とし、*in vitro* において S タンパク質に対する同程度の結合親和性及び中和活性を示す (3.1.1、3.1.2 及び 3.1.4 参照) ことから、1 : 1 の割合で投与することが適切と考えた。
- SARS-CoV-2 は宿主の肺の細胞に侵入し、感染すると考えられることから (Int J Oral Sci 2020; 12: 8)、細菌を標的としたヒト IgG1 モノクローナル抗体の肺上皮被覆液/血清中 C_{max} 比 (約 0.15) (Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e00350-19) を参考に、カシリビマブ及びイムデビマブの血清中の目標濃度を検討した。カシリビマブ及びイムデビマブの SARS-CoV-2 に対する EC₉₉ 値 (それぞれ 0.14 及び 0.78 µg/mL) から、カシリビマブ及びイムデビマブの血清中濃度はそれぞれ 5 µg/mL 以上必要であると算出されたが、カシリビマブ及びイムデビマブのヒトにおける肺への組織移行性の情報は得られておらず、病態が PK に及ぼす影響の不確実性を考慮し、カシリビマブ及びイムデビマブの血清中の目標濃度をそれぞれ 20 µg/mL とした。
- COV-2067 試験開始時の用法・用量は、当該濃度が得られると予測されたカシリビマブ及びイムデビマブ各 1,200 mg 併用投与及び高用量群として各 4,000 mg 併用投与を設定した。その後、COV-2067 試験 (第 I / II 相パート) の中間解析において、カシリビマブ及びイムデビマブ各 1,200 mg 群と各 4,000 mg 群の有効性及び安全性の結果に差がなかったこと (7.2.1 参照)、COV-2067 試験 (第 I / II 相パート) の PK データ²⁰⁾ から、カシリビマブ及びイムデビマブ各 1,200 mg 群の 50% の曝露量であっても目標濃度が得られると想定されたことから、各 4,000 mg 群への組入れを中止し、各 600 mg 群を追加設定した。なお、COV-2067 試験 (第 III 相パート) において、投与 28 日後のカシリビマブ及びイムデビマブの平均血清中濃度は、いずれの用量群でも、それぞれ 20 µg/mL を超えていた (6.2.2.1 参照)。
- COV-2067 試験において、カシリビマブ及びイムデビマブ各 4,000 mg を 60 分かけて静脈内投与したときの安全性が確認されていることから、1 分あたりの投与量を踏まえれば、カシリビマブ及びイムデビマブ各 600 mg の投与時間は 20 分まで短縮可能と考えた。

²⁰⁾ バリデートされていない分析方法に基づき測定された。

機構は、成人患者における用法・用量の設定根拠について、臨床薬理的観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、申請用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえて、引き続き議論する（7.R.5 参照）。

6.R.3 小児患者における用法・用量の設定根拠について

申請者は、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者における申請用法・用量を成人患者と同様に、カシリビマブ及びイムデビマブとしてそれぞれ 600 mg を併用で単回点滴静注と設定した理由を以下のとおり説明している。

小児患者におけるカシリビマブ及びイムデビマブの PK データは得られていないものの、12 歳以上かつ 40 kg 以上の小児では、成人の体重と重なることから成人患者と同程度の曝露量が得られると考えたこと、カシリビマブ及びイムデビマブはいずれも外来性因子である SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD に特異的な結合能を有し、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.7.1 参照）を踏まえ、成人とは異なる安全性及び有効性の懸念は想定されないと考えた。

なお、実施中の COV-2067 試験の第Ⅲ相パート（コホート 2）は 18 歳未満の SARS-CoV-2 による感染症患者在り組み入れられており、2021 年 6 月 15 日時点で 36 例登録されている。当該コホートにおいて、体重 40 kg 以上の小児患者に対しては、カシリビマブ及びイムデビマブ各 600 mg 又は各 1,200 mg の併用単回点滴静注投与が行われているが、データの入手可能時期は未定である。

機構は、以下のように考える。

現時点で小児患者における臨床試験成績は得られていないものの、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者において成人と同一の用法・用量とすることで特段の安全性及び有効性上の懸念が生じる可能性が低いとする申請者の説明は一定の理解ができる。また、COV-2067 試験（第Ⅲ相パート）に組み入れられた患者（mFAS）の体重（中央値 [最小値, 最大値]）は、各 600 mg 群 86.20 [45.1, 228.6] kg、各 1,200 mg 群 87.50 [43.0, 200.4] kg、各 4,000 mg 群 89.85 [47.6, 195.0] kg であり、申請用法・用量より高用量で体重 40 kg 付近の被験者に投与されていること、SARS-CoV-2 による感染症の拡大状況も踏まえると、小児患者に対して当該用法・用量を設定するという申請者の考えは許容可能と考える。なお、米国 Emergency Use Authorization においても、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対して、成人と同じ用法・用量が設定されている。

ただし、実施中の COV-2067 試験の第Ⅲ相パート（コホート 2）の成績が得られ次第、小児患者における用法・用量の設定の妥当性を適切に評価し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 17 に示す臨床試験成績が提出された。

表 17 臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	JV43180 試験	I	成人被験者 (SARS-CoV-2 による感染症で はない被験者)	<単回静脈内投 与コホート> ①6 例 ②6 例 ③2 例 <単回皮下投与 コホート> ①6 例 ②2 例	<単回静脈内投与コホート> ①各 1,200 mg 群：カシリビマブ 1,200 mg 及びイム デビマブ 1,200 mg を併用単回静脈内投与 ②各 4,000 mg 群：カシリビマブ 4,000 mg 及びイム デビマブ 4,000 mg を併用単回静脈内投与 ③プラセボ群：プラセボを単回静脈内投与 <単回皮下投与コホート> ①各 600 mg 群：カシリビマブ 600 mg 及びイムデビ マブ 600 mg を併用単回皮下投与 ②プラセボ群：プラセボを単回皮下投与	安全性 PK
評価	海外	COV-2067 試験	I/II/ III	SARS-CoV-2 に よる感染症患者	<第 I/II 相パ ート (パート A)> ①266 例 ②267 例 ③266 例 <第 III 相パ ート (コホート 1)> ①838 例 ②1,873 例 ③1,027 例 ④1,869 例	<第 I/II 相パ ート (パート A)> ①各 1,200 mg 群：カシリビマブ 1,200 mg 及びイム デビマブ 1,200 mg を併用単回静脈内投与 ②各 4,000 mg 群：カシリビマブ 4,000 mg 及びイム デビマブ 4,000 mg を併用単回静脈内投与 ③プラセボ群：プラセボを単回静脈内投与 <第 III 相パ ート (コホート 1)> ①各 600 mg 群：カシリビマブ 600 mg 及びイムデビ マブ 600 mg を併用単回静脈内投与 ②各 1,200 mg 群：カシリビマブ 1,200 mg 及びイム デビマブ 1,200 mg を併用単回静脈内投与 ③各 4,000 mg 群：カシリビマブ 4,000 mg 及びイム デビマブ 4,000 mg を併用単回静脈内投与 ④プラセボ群：プラセボを単回静脈内投与	有効性 安全性 PK

7.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : JV43180 試験<2021 年 3 月～継続中 (2021 年 5 月データカット オフ)>)

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併用投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用 (各 1,200 mg 又は各 4,000 mg) 又はプラセボを単回静脈内投与、並びにカシリビマブ及びイムデビマブ併用 (各 600 mg) 又はプラセボを単回皮下投与することとされた。

無作為化され治験薬が投与された 22 例 (静脈内投与：各 1,200 mg 群 6 例、各 4,000 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例、皮下投与：各 600 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例) が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与後 28 日目²¹⁾ までにおいて、有害事象は各 600 mg 群 (皮下投与) 33.3% (2/6 例、扁桃炎及びび瘡各 1 例)、プラセボ群 (皮下投与) 50.0% (1/2 例、鼻出血 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

²¹⁾ 投与後 168 日目までの観察が継続中。

7.2 海外第 I / II / III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1~19 : COV-2067 試験、速報値<2020 年 5 月~継続中>)

7.2.1 第 I / II 相パート (パート A²²⁾) (2020 年 10 月データカットオフ)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数 : 第 I 相パート 60 例 (各群 20 例)、第 II 相パート 780 例 (各群 260 例)] を対象に、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びブルーマニア (第 I 相パート 25 施設、第 II 相パート 90 施設)²³⁾ で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 18 のとおりであった。

表 18 主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2 陽性 (無作為化前 72 時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又は RT-PCR 検査等により確認) 2. SARS-CoV-2 による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前 7 日以内。 3. 酸素飽和度が 93%以上 (室内気) 4. 無作為化時に、発熱、咳、息切れのうち、少なくとも一つの症状が認められる ^{a)}
除外基準	1. 無作為化の前に SARS-CoV-2 による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中 (理由を問わず) の患者

a) プロトコル第 5 版 (2020 年 8 月 8 日) で削除された。

用法・用量は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用 (各 1,200 mg 又は各 4,000 mg) 又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。

第 I 相パートにおいてカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与の安全性を IDMC が確認し、IDMC により本試験の継続の可否が判断された。第 I 相パートと第 II 相パートを併せて最初に登録された 275 例に対してウイルス学的及び臨床的な有効性の予備的評価を目的として記述的な解析を実施する中間解析が行われた²⁴⁾ ²⁵⁾ (データロック日 2020 年 9 月 23 日)。その後、524 例が追加され、最終的に第 I 相パートと第 II 相パート併せて 799 例が無作為化された。無作為化された 799 例 (各 1,200 mg 群 266 例、各 4,000 mg 群 267 例、プラセボ群 266 例) のうち、ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いた RT-PCR 検査結果が SARS-CoV-2 陽性であった 665 例 (各 1,200 mg 群 215 例、各 4,000 mg 群 219 例、プラセボ群 231 例) が mFAS であり有効性解析対象とされた。また、無作為化され、治験薬が投与された 780 例 (各 1,200 mg 群 258 例、各 4,000 mg 群 260 例、プラセボ群 262 例) が安全性解析対象であった。

有効性について、主要評価項目とされたベースラインから無作為化後 6 日目までのウイルス量 (鼻咽頭ぬぐい検体) の時間加重平均変化²⁶⁾ の結果は表 19 のとおりであった。

²²⁾ パート B として、カシリビマブ及びイムデビマブではない中和抗体の有効性及び安全性を検討するパートが設定されたが、その結果は提出されていない。

²³⁾ 施設数は第 III 相パートデータカットオフ時点

²⁴⁾ 当該中間解析は、本試験には直接的に関連しないスポンサー内のメンバーにより構成された Sponsor Review Committee により実施された。

²⁵⁾ 臨床試験開始時には計画されていなかったが、米国 FDA の求めに応じて Statistical Analysis Plan を変更した上で実施された。

²⁶⁾ 被験者毎にベースラインから観測された日数までの鼻咽頭ぬぐい検体によるウイルス量の推移の曲線下面積を台形法で求め、それを観測された日数で割った値

表 19 ベースラインから無作為化後 6 日目までのウイルス量（鼻咽頭ぬぐい検体）の時間加重平均変化（mFAS）

	各 1,200 mg 群	各 4,000 mg 群	プラセボ群
ベースラインのウイルス量	5.92±1.653 (215 例)	5.77±1.804 (219 例)	5.84±1.835 (231 例)
ベースラインから無作為化後 6 日目までのウイルス量の時間加重平均変化 ^{a)} （鼻咽頭ぬぐい検体）	-1.65±0.985 (207 例)	-1.66±1.155 (214 例)	-1.30±1.034 (224 例)
プラセボ群との群間差と 95% 信頼区間 ^{b)}	-0.34 (-0.52, -0.15)	-0.37 (-0.56, -0.19)	

平均±標準偏差、ウイルス量：Log₁₀ copies/mL

a) ベースラインにおける鼻咽頭ぬぐい検体のウイルス量データが得られなかった被験者が解析から除外されている。

b) 対数変換した時間加重平均変化値に対して、投与群、国、リスク因子の有無、ベースラインの抗原検査結果、ベースラインのウイルス量、投与群とベースラインのウイルス量の交互作用項を共変量とした ANCOVA モデル

また、無作為化後 10 日目までのウイルス量（鼻咽頭ぬぐい検体）の推移は図 1 のとおりであった。

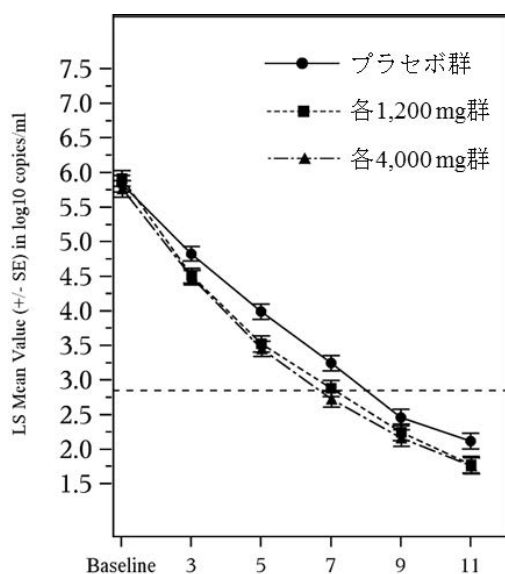


図 1 ウイルス量の推移（鼻咽頭ぬぐい検体）（mFAS）
最小二乗平均±標準誤差

また、無作為化後 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症のために医療機関を受診²⁷⁾ した被験者の割合は、各 1,200 mg 群 2.8% (16/215)、各 4,000 mg 群 2.7% (6/219 例)、プラセボ群 6.5% (15/231 例) であった。

²⁷⁾ SARS-CoV-2 による感染症のために Hospitalization、ER visit、urgent care visit、physician's office visit 又は telemedicine visit した場合とされた。

安全性について、表 20 に示す事象が収集された。

表 20 安全性に関して収集された事象

第 I 相パート	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後 28 日目までに発現した重篤な有害事象 ・投与後 28 日目までに発現したグレード 3 及び 4 の有害事象 ・AESI (Adverse Event of Special Interest) <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から投与後 3 日目までに発現したグレード 2 以上の Infusion reaction ・投与開始から投与後 28 日目までに発現したグレード 2 以上の過敏症反応
第 II 相パート	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後 28 日目までに発現した重篤な有害事象 ・AESI (Adverse Event of Special Interest) <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から投与後 3 日目までに発現したグレード 2 以上の Infusion reaction ・投与開始から投与後 28 日目までに発現したグレード 2 以上の過敏症反応

- ・グレード分類は NCI-CTCAE (v5.0) 等が用いられた。
- ・投与翌日以降の観察は、有害事象の有無の確認のみのためには実施されず、必要に応じて実施された。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は各 1,200 mg 群 1.6% (4/258 例) [肺炎、COVID-19 肺炎、悪心、嘔吐及び高血糖各 1 例 (重複あり)]、各 4,000 mg 群 0.8% (2/260 例) (呼吸困難及び腸閉塞各 1 例)、プラセボ群 2.3% (6/262 例) (肺炎及び低酸素症各 2 例、COVID-19 及び高血圧各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

グレード 3 又は 4 の有害事象は、各 1,200 mg 群 1.2% (3/258 例) [悪心、嘔吐、肺炎及び高血糖各 1 例 (重複あり)]、各 4,000 mg 群 0.8% (2/260 例) (腸閉塞及び呼吸困難各 1 例)、プラセボ群 1.5% (4/262 例) (肺炎 2 例、COVID-19 及び低酸素症各 1 例) に認められた。

中止に至った有害事象は各 4,000 mg 群 1 例 (注入に伴う反応) に認められ、治験薬との因果関係が否定されず、転帰は軽快であった。

7.2.2 第 III 相パート (コホート 1²⁸⁾) (2021 年 2 月データカットオフ)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 (目標例数 5,400 例) を対象に、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、メキシコ及びルーマニアの 3 カ国 104 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 21 のとおりであった。

²⁸⁾ 18 歳未満かつ妊婦ではなく重症化リスク因子を少なくとも一つ有する SARS-CoV-2 による感染症患者はコホート 2、妊婦の SARS-CoV-2 による感染症患者はコホート 3 に組み入れられたが、これらのコホートは開鍵前であり、その成績は提出されていない。

表 21 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. SARS-CoV-2 陽性（無作為化前 72 時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又は RT-PCR 検査等により確認） 2. SARS-CoV-2 による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前 7 日以内 3. 酸素飽和度が 93%以上（室内気） 4. 次の SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する^{a)} <ul style="list-style-type: none"> ・ 50 歳以上 ・ 肥満（BMI 30 kg/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）
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無作為化の前に SARS-CoV-2 による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中（理由を問わず）の患者 2. 血清学的検査により SARS-CoV-2 陽性であることが判明している患者^{b)} 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^{b)} 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^{c)}

a) プロトコル第 6 版（2020 年 11 月 14 日）で追加された項目。また、プロトコル第 7 版（2020 年 12 月 18 日）で 50 歳超から 50 歳以上、肥満（BMI 30 kg/m²超）から肥満（BMI 30 kg/m²以上）にそれぞれ変更された。

b) プロトコル第 6 版（2020 年 11 月 14 日）で追加された項目。

c) プロトコル第 6 版（2020 年 11 月 14 日）で追加された項目。また、プロトコル第 7 版（2020 年 12 月 18 日）で治験薬投与後の期間が 90 日以内（米国 CDC の推奨期間があれば従う）と明記された。

用法・用量は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用（各 600 mg、各 1,200 mg 又は各 4,000 mg）又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。

第Ⅲ相パートは、第Ⅰ/Ⅱ相パートにおいて 799 例が無作為化された時点で開始され、被験者は各 1,200 mg 群、各 4,000 mg 群及びプラセボ群に無作為化された²⁹⁾。その後、第Ⅰ/Ⅱ相パートの探索的な解析において、各 1,200 mg 群及び各 4,000 mg 群の有効性及び安全性の結果に差がなかったこと及び SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する被験者で臨床的なイベントが多く認められたことを踏まえ、プロトコル第 6 版（2020 年 11 月 14 日）において計画が変更され、各 600 mg 群及び各 1,200 mg 群をプラセボ群と比較し各 4,000 mg 群の結果は記述的に検討すること及び重症化リスク因子を有する患者を対象とすることとされた。

2021 年 2 月 25 日に IDMC がカシリビマブ及びイムデビマブ併用の明確な有効性を理由にプラセボ群への割付の終了を勧告したため、プロトコル第 8 版（2021 年 3 月 12 日）において、2021 年 1 月 17 日までに無作為化された被験者を対象に 2021 年 2 月 18 日データカットオフとする解析の実施が計画された。各 1,200 mg 群とプラセボ群の比較は当該解析が最終解析とされ、各 600 mg 群とプラセボ群の比較は、当該解析が中間解析、最終解析は 2021 年 2 月 24 日までに無作為化された被験者を対象に実施する計画とされた。しかし、各 600 mg 群の中間解析において有効性が示されたと判断され、最終解析は実施されなかった。本項では、2021 年 1 月 17 日までに無作為化された被験者を対象に 2021 年 2 月 18 日データカットオフとする解析の結果を示す。

目標被験者数について、プロトコル第 6 版（2020 年 11 月 14 日）では、主要評価項目が SARS-CoV-2 による感染症のために医療機関を受診した被験者の割合とされ、各 1,200 mg 群のプラセボ群に対する期待ハザード比を 0.5 と仮定し、有意水準両側 5%、検出力を 95%以上確保するために必要なイベント数と

²⁹⁾ 第Ⅲ相パートの開始時点及びカシリビマブ及びイムデビマブの用法・用量はプロトコル第 5 版（2020 年 8 月 8 日）では規定されておらず、第Ⅲ相パート開始後に作成されたプロトコル第 6 版（2020 年 11 月 14 日）においてはじめて規定された。

して各 1,200 mg 群とプラセボ群併せて 129 イベント、各 600 mg 群のプラセボ群に対する期待ハザード比を 0.5 と仮定し、有意水準両側 5%、検出力を 89%確保するために必要なイベント数として各 600 mg 群とプラセボ群併せて 86 イベントと算出し、これらのイベント数を確保するための被験者数として試験全体で 5,400 例と設定された。プロトコル第 8 版（2021 年 3 月 12 日）では、主要評価項目が無作為化後 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を発現した被験者の割合とされ、各 1,200 mg 群とプラセボ群の最終解析時の推定被験者数が両群それぞれ 1,503 例と推定され、この被験者数の下ではプラセボ群で 3.4%、各 1,200 mg 群で 1.7%を期待した場合、検出力を 76%確保できると算出された。各 600 mg 群とプラセボ群の最終解析時の推定被験者数は両群それぞれ 1,352 例と推定され、この被験者数の下ではプラセボ群で 3.4%、各 1,200 mg 群で 1.7%を期待した場合、検出力を 72%確保できると算出された。

無作為化された 5,607 例（各 4,000 mg 群 1,027 例、各 1,200 mg 群 1,873 例、各 600 mg 群 838 例、プラセボ群 1,869 例）が FAS であった。無作為化され、ベースライン時に SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、かつ、ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いた RT-PCR 検査結果が SARS-CoV-2 陽性であった 4,057 例（各 4,000 mg 群 625 例、各 1,200 mg 群 1,355 例、各 600 mg 群 736 例、プラセボ群 1,341 例）が mFAS であり、有効性解析対象とされた。無作為化され治験薬が投与された 5,531 例（各 4,000 mg 群 1,012 例、各 1,200 mg 群 1,849 例、各 600 mg 群 827 例、プラセボ群 1,843 例）が安全性解析対象であった。また、mFAS について、各投与群の中止割合は各 4,000 mg 群で 3.5% (22/625 例)、各 1,200 mg 群で 1.9% (26/1,355 例)、各 600 mg 群で 1.1% (8/736 例)、プラセボ群で 3.1% (42/1,341 例) であった。

有効性について、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（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は表 22 及び表 23 のとおりであり、各 1,200 mg 群とプラセボ群の比較において統計的に有意な差が認められた場合に限り、各 600 mg 群とプラセボ群の比較が実施される計画とされ、結果として、各 1,200 mg 群及び各 600 mg 群のいずれもプラセボ群との比較において統計的に有意な差が認められた。また、主要評価項目のイベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 2 及び図 3 のとおりであった。

表 22 主要評価項目の各 1,200 mg 群とプラセボ群の比較結果 (mFAS)

	各 1,200 mg 群	プラセボ群
イベント発現割合	1.3% (18/1,355 例)	4.6% (62/1,341 例)
リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	71.3% (51.7%, 82.9%)	
p 値 ^{b)}	<0.0001	

イベントを発現せずに中止した被験者はイベント未発現と取り扱われた。

a) $\{1 - (\text{各 1,200 mg 群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

b) 有意水準両側 5%、地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

表 23 主要評価項目の各 600 mg 群とプラセボ群の比較結果 (mFAS)^{a)}

	各 600 mg 群	プラセボ群
イベント発現割合	1.0% (7/736 例)	3.2% (24/748 例)
リスク減少率 ^{b)} (95%信頼区間)	70.4% (31.6%, 87.1%)	
p 値 ^{c)}	0.0024	

イベントを発現せずに中止した被験者はイベント未発現と取り扱われた。

a) プロトコル第 6 版以降ではじめて各 600 mg 群とプラセボ群の間で無作為化が実施されたため、プロトコル第 6 版 (2020 年 11 月 14 日) 以降に無作為化された被験者が解析対象とされた。

b) $\{1 - (\text{各 600 mg 群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

c) 有意水準両側 1%、地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。各 600 mg 群とプラセボ群の比較の中間解析と最終解析の間の仮説検定の多重性の調整方法として Gamma family 型 ($\gamma = -4$) の α 消費関数が用いられた。

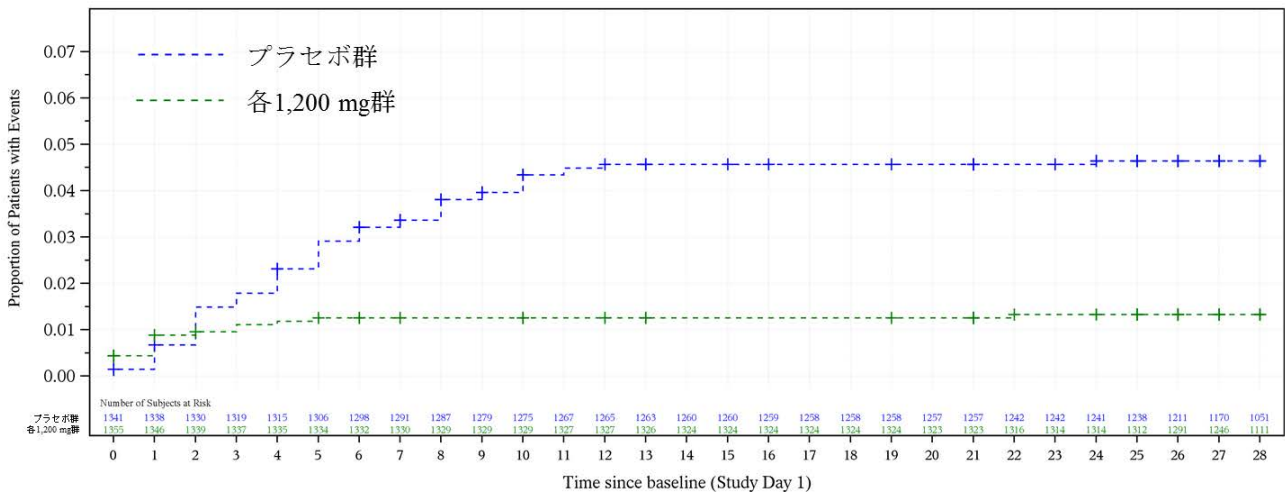


図 2 主要評価項目の各 1,200 mg 群とプラセボ群の累積イベント発現割合 (mFAS)

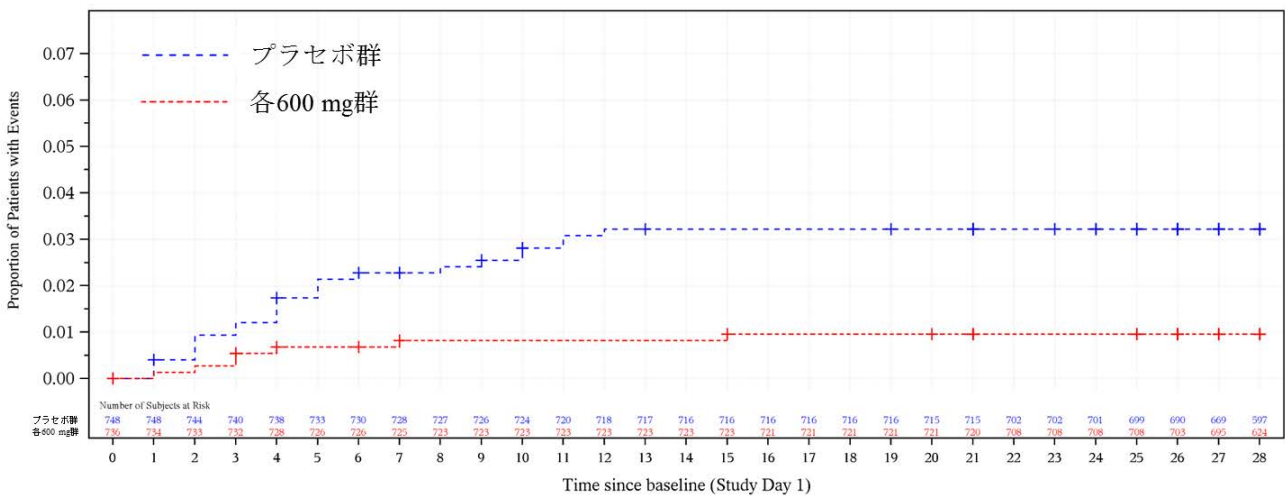


図 3 主要評価項目の各 600 mg 群とプラセボ群の累積イベント発現割合 (mFAS)

なお、FASにおける主要評価項目の結果は表 24 及び表 25 のとおりであり、mFAS の結果との間に大きな差異は認められなかった。

表 24 主要評価項目の各 1,200 mg 群とプラセボ群の比較結果 (FAS)

	各 1,200 mg 群	プラセボ群
イベント発現割合	1.2% (18/1,529 例)	4.2% (63/1,500 例)
リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	72.0% (52.9%, 83.3%)	

イベントを発現せずに中止した被験者はイベント未発現と取り扱われた。

a) $\{1 - (\text{各 1,200 mg 群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

表 25 主要評価項目の各 600 mg 群とプラセボ群の比較結果 (FAS)^{a)}

	各 600 mg 群	プラセボ群
イベント発現割合	0.8% (7/838 例)	3.0% (25/840 例)
リスク減少率 ^{b)} (95%信頼区間)	71.9% (35.5%, 87.8%)	

イベントを発現せずに中止した被験者はイベント未発現と取り扱われた。

a) プロトコル第 6 版以降ではじめて各 600 mg 群とプラセボ群の間で無作為化が実施されたため、プロトコル第 6 版 (2020 年 11 月 14 日) 以降に無作為化された被験者が解析対象とされた。

b) $\{1 - (\text{各 600 mg 群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

安全性について、表 26 に示す事象が収集され、有害事象は各 600 mg 群 7.1% (59/827 例)、各 1,200 mg 群 7.7% (142/1,849 例)、各 4,000 mg 群 8.4% (85/1,012 例)、プラセボ群 10.3% (189/1,843 例) に認められた。

表 26 安全性に関して収集された事象

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 (投与後 168 日目まで^{a)}) ・AESI (Adverse Event of Special Interest) <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から投与後 3 日目までに発現したグレード 2 以上の Infusion reaction ・投与開始から投与後 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事象 ・グレード分類は NCI-CTCAE (v5.0) 等が用いられた。 ・投与翌日以降の観察は、有害事象の有無の確認のみには実施されず、必要に応じて実施された。 <p>a) 投与後 29 日目以降は、治験責任医師等が治験薬との因果関係ありと判断した事象のみ収集された。</p> |
|---|

死亡に至った有害事象は、各 600 mg 群 1 例 (低酸素症)、各 1,200 mg 群 1 例 (呼吸困難)、プラセボ群 5 例 [肺炎、急性呼吸窮迫症候群、COVID-19 肺炎、呼吸不全、呼吸困難、腫瘍性閉塞、COVID-19 各 1 例 (重複あり)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、各 600 mg 群 9 例、各 1,200 mg 群 24 例、各 4,000 mg 群 17 例、プラセボ群 74 例に認められ、その内訳は表 27 のとおりであった。各 1,200 mg 群 1 例 (COVID-19)、各 4,000 mg 群 1 例 [悪心、嘔吐、刺激反応低下及び多汗症各 1 例 (重複あり)] は、治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。

表 27 重篤な有害事象の内訳 (安全性解析対象集団)

各 600 mg 群	COVID-19 肺炎及び肺炎各 2 例、COVID-19、菌血症、低酸素症、急性心筋梗塞、非心臓性胸痛及び横紋筋融解症各 1 例
各 1,200 mg 群	COVID-19 5 例、COVID-19 肺炎 4 例、肺炎 3 例、急性呼吸不全 2 例、ウイルス性肺炎、尿路感染、呼吸困難、低酸素症、間質性肺疾患、呼吸不全、肺うっ血、狭心症、急性心不全、発熱、急性腎障害、胆嚢炎、自然流産及び異所性妊娠破裂各 1 例
各 4,000 mg 群	COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 5 例、肺炎、敗血症、腎盂腎炎、呼吸困難、低酸素症、急性呼吸不全、無気肺、慢性閉塞性肺疾患、悪心、嘔吐、非心臓性胸痛、急性腎障害、高血圧、刺激反応低下及び多汗症各 1 例
プラセボ群	COVID-19 18 例、肺炎 17 例、COVID-19 肺炎 14 例、呼吸困難 7 例、低酸素症 6 例、急性呼吸不全 3 例、呼吸窮迫、脱水及び低ナトリウム血症各 2 例、敗血症、ブドウ球菌性菌血症、間質性肺疾患、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、咳嗽、肺塞栓症、狭心症、悪心、嘔吐、腹部膨満、穿孔性消化性潰瘍、低カリウム血症、急性腎障害、急性胆嚢炎、深部静脈血栓症、貧血、腫瘍性閉塞及びうつ病各 1 例

MedDRA (Version 23.1)

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事象³⁰⁾について、SARS-CoV-2 による感染症に関連しない事象は、各 1,200 mg 群 7 例、プラセボ群 5 例に認められ、SARS-CoV-2 による感染症に関連する事象は、各 600 mg 群 15 例、各 1,200 mg 群 20 例、各 4,000 mg 群 11 例、プラセボ群 47 例に認められ、その内訳は表 28 のとおりであった。各 1,200 mg 群の悪寒は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

表 28 有害事象で医療機関受診に至った事象の内訳 (安全性解析対象集団)

各 600 mg 群	【SARS-CoV-2 による感染症に関連しない】 該当なし 【SARS-CoV-2 による感染症に関連する】 呼吸困難及び咳嗽各 3 例、COVID-19、肺炎及び COVID-19 肺炎各 2 例、頭痛、気管支炎、浮動性めまい、不安、胸部不快感、低酸素症、悪心及び横紋筋融解症各 1 例
各 1,200 mg 群	【SARS-CoV-2 による感染症に関連しない】 貧血、排尿困難、帯状疱疹、中耳炎、失神、上気道感染及び白血球数増加各 1 例 【SARS-CoV-2 による感染症に関連する】 COVID-19 4 例、呼吸困難 3 例、咳嗽 2 例、頭痛、気管支炎、浮動性めまい、脱水、ウイルス性肺炎、急性呼吸不全、胸痛、悪寒、耳部腫脹、低血圧、頰脈、回転性めまい及び喘鳴各 1 例
各 4,000 mg 群	【SARS-CoV-2 による感染症に関連しない】 該当なし 【SARS-CoV-2 による感染症に関連する】 COVID-19 及び肺うっ血各 2 例、呼吸困難、咳嗽、COVID-19 肺炎、頭痛、気管支炎、肺臓炎及び Uncoded ^{a)} 各 1 例
プラセボ群	【SARS-CoV-2 による感染症に関連しない】 腹部膨満、脳血管発作、筋骨格痛、レンサ球菌性咽頭炎及び血栓性静脈炎各 1 例 【SARS-CoV-2 による感染症に関連する】 COVID-19 11 例、呼吸困難 9 例、肺炎 6 例、COVID-19 肺炎 4 例、咳嗽、頭痛及び鼻閉各 2 例、気管支炎、浮動性めまい、肺うっ血、脱水、ウイルス性肺炎、上腹部痛、味覚消失、結膜炎、下痢、労作性呼吸困難、疲労、低カリウム血症、筋肉痛、口腔咽頭痛、起立性低血圧及び発熱各 1 例

MedDRA (Version 23.1)

a) 治験責任医師等報告事象名は「COVID に起因する咳」であり、MedDRA に該当事象名が存在しなかった。

中止に至った有害事象は、各 1,200 mg 群 1 例 (注入に伴う反応)、各 4,000 mg 群 2 例 (発疹、腹痛各 1 例)、プラセボ群 1 例 (失神寸前の状態) であった。注入に伴う反応及び発疹は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。

³⁰⁾ 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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症患者に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の有効性について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬の評価において、入院や死亡は臨床的に重要な評価項目であり、米国 FDA ガイダンス³¹⁾にも示されていることから、COV-2067 試験（第Ⅲ相パート）における有効性の主要評価項目は、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が認められた被験者の割合と設定した。その結果は表 29 及び表 30 のとおりであり、プラセボ群との比較においてカシリビマブ及びイムデビマブ（各 1,200 mg 及び各 600 mg）併用投与群で統計学的に有意な差が認められた。また、ベースラインの血清学的検査の結果により有効性が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 29 主要評価項目の各 1,200 mg 群とプラセボ群の比較結果 (mFAS)

		各 1,200 mg 群	プラセボ群
全体	イベント発現割合	1.3% (18/1,355 例)	4.6% (62/1,341 例)
	リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	71.3% (51.7%, 82.9%)	
	p 値 ^{b)}	<0.0001	
ベースラインで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 ^{c)}	イベント発現割合	1.2% (4/323 例)	4.0% (12/297 例)
	リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	69.3% (6.0%, 90.0%)	
ベースラインで血清学的検査により SARS-CoV-2 抗体陰性であることが判明している患者 ^{c)}	イベント発現割合	1.3% (12/940 例)	5.3% (49/930 例)
	リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	75.8% (54.7%, 87.0%)	

イベントを発現せずに中止した被験者はイベント未発現と取り扱われた。

a) $\{1 - (\text{各 1,200 mg 群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

b) 有意水準両側 5%、地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

c) データカットオフ日（2021 年 2 月 18 日）までに無作為化後 29 日目までのデータが得られた被験者が解析対象とされた。

表 30 主要評価項目の各 600 mg 群とプラセボ群の比較結果 (mFAS)^{a)}

		各 600 mg 群	プラセボ群
全体	イベント発現割合	1.0% (7/736 例)	3.2% (24/748 例)
	リスク減少率 ^{b)} (95%信頼区間)	70.4% (31.6%, 87.1%)	
	p 値 ^{c)}	0.0024	
ベースラインで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 ^{d)}	イベント発現割合	0.6% (1/177 例)	3.7% (6/164 例)
	リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	84.6% (-26.9%, 98.1%)	
ベースラインで血清学的検査により SARS-CoV-2 抗体陰性であることが判明している患者 ^{d)}	イベント発現割合	0.6% (3/500 例)	3.5% (18/519 例)
	リスク減少率 ^{a)} (95%信頼区間)	82.7% (41.6%, 94.9%)	

イベントを発現せずに中止した被験者はイベント未発現と取り扱われた。

- : 算出できず

a) プロトコル第 6 版以降ではじめて各 600 mg 群とプラセボ群の間で無作為化が実施されたため、プロトコル第 6 版（2020 年 11 月 14 日）以降に無作為化された被験者が解析対象とされた。

b) $\{1 - (\text{各 600 mg 群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

c) 有意水準両側 1%、地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。各 600 mg 群とプラセボ群の比較の中間解析と最終解析の間の仮説検定の多重性の調整方法として Gamma family 型 ($\gamma = -4$) の α 消費関数が用いられた。

d) データカットオフ日（2021 年 2 月 18 日）までに無作為化後 29 日目までのデータが得られた被験者が解析対象とされた。

なお、COV-2067 試験（第Ⅲ相パート）において、SARS-CoV-2 による感染症により入院している患者が除外されたが、被験者の 96.1%を占める米国における NIH ガイドライン（表 31）を参考にすると主に Mild～Moderate に該当する患者が非入院患者に相当すると考える。

³¹⁾ COVID-19 : Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guideline for Industry (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, May 2020)

表 31 米国 NIH ガイドラインにおける SARS-CoV-2 による感染症の分類 (抜粋)

分類	定義
Mild	<ul style="list-style-type: none"> 多様な症状が認められる (例: 発熱、咳、喉の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、吐気、嘔吐、下痢、味覚や臭いの喪失)。 息切れ、労作時の呼吸困難、画像の異常所見は認められない。 多くの場合、外来での管理が可能である。 重症化リスク因子を有する場合には、注意深い観察を要する。
Moderate	<ul style="list-style-type: none"> 下気道疾患を呈し、酸素飽和度 94%以上 (室内気) 注意深い観察を要する。
Severe	<ul style="list-style-type: none"> 酸素飽和度 94%未満 (室内気)、呼吸数 30 回/分超、PaO₂/FiO₂ 300 mmHg 未満又は肺浸潤 50%超 ただちに鼻カニューレ又は高流量酸素投与を要する。
Critical	<ul style="list-style-type: none"> 急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、心機能障害、炎症反応又は基礎疾患の悪化が認められる。

NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guideline

また、COV-2067 試験 (第Ⅲ相パート) は、重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象として実施されたことから、重症化リスク因子を有しない SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は確認されていないと考える。なお、当該試験における重症化リスク因子は試験計画時における米国 CDC 及び公表文献等の最新の情報に基づき設定したが、プロトコル第 7 版 (2020 年 12 月 18 日) において、妊婦に対する安全性及び PK の評価を促進するために、コホート 1 の重症化リスク因子からは削除し、妊婦を対象としたコホート 3 を設定した。コホート 3 は開鍵前であり、その成績は得られていない。

日本人における有効性について、国内外で SARS-CoV-2 による感染症の症状や重症化リスク因子は同様であること、症状に基づく重症度に応じて呼吸療法や治療薬の投与が実施され、治療薬は本邦においては SARS-CoV-2 に対する中和抗体製剤は承認されていないものの、レムデシビルやデキサメタゾン等が国内外で使用されており治療方針に国内外で著しい違いはないこと³²⁾、カシリビマブ及びイムデビマブは外来性因子に対する抗体製剤であること、日本人と外国人との間でカシリビマブ及びイムデビマブの PK に明らかな差異は認められていないこと (6.R.1 参照) から、COV-2067 試験 (第Ⅲ相パート) 成績に基づき日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は評価可能であり、日本人における有効性は期待できると考えた。

SARS-CoV-2 の変異株の影響について、COV-2067 試験の実施時期に実施国で認められた主な SARS-CoV-2 は野生株、B.1.1.7 系統 (Alpha)、B.1.427/B1.429 系統 (Epsilon) 及び B.1.526 系統 (Iota) であった。また、*in vitro* における検討において、VOC 及び VOI に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性の低下は確認されていない (3.R.2 参照)。

以上より、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 による感染症に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の有効性は示されたと考える。また、ベースラインの血清学的検査の結果により有効性が大きく異なる傾向は認められなかったことから、抗体の有無にかかわらず有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

COV-2067 試験 (第Ⅲ相パート) において、事前に規定されていない複数の試験計画の変更 (7.2.2 参照) は、本来は避けるべきであったと考えるものの、本試験は SARS-CoV-2 による感染拡大に伴う社会的混乱の中で実施され、また当時 SARS-CoV-2 に関する知見も十分に蓄積されていなかったことを踏ま

³²⁾ NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines、厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 5 版

えると、試験計画の変更が行われたことはやむを得なかったと考える。また、本試験が二重盲検下で実施されていたこと及び結果として試験計画の変更が試験結果にバイアスを生じさせたことを強く示唆する事象は確認されていないことを踏まえると、当該変更が試験結果に影響した可能性は低く、変更後の結果に基づき有効性を評価することは可能と考える。したがって、COV-2067 試験（第Ⅲ相パート）成績に基づき、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 による感染症に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の有効性は示されたとの申請者の説明は受入れ可能と考える。

また、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者における有効性の結果は得られていないものの、SARS-CoV-2 による感染症の症状や、治療法、重症化リスク因子等に国内外で大きな違いはなく、日本人と外国人の間で PK に明らかな差異が認められていないこと、カシリビマブ及びイムデビマブが外来性因子に対する抗体製剤であること等を踏まえると、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性について一定の評価は可能であり、有効性は期待できると判断した。

なお、COV-2067 試験（第Ⅲ相パート）において、SARS-CoV-2 に対する抗体の有無で有効性が大きく異なる傾向が認められていないことを確認したが、対象患者の重症度が異なる SARS-CoV-2 による感染症の入院患者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブを併用投与した臨床試験において、ベースラインの抗体の有無により有効性に差が認められたとの報告³³⁾ もあることから、抗体の有無によるカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与の有効性に与える影響については、製造販売後にも引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。

また、変異株に対する有効性については、製造販売後も引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2 安全性について

申請者は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

COV-2067 試験において、安全性は表 32 に示す事象が収集された。全ての有害事象が収集されていないものの、カシリビマブ及びイムデビマブは外来性因子に特異的に結合するモノクローナル抗体であることから、懸念される安全性リスクとして、過敏症反応及び Infusion reaction 等の想定される有害事象に焦点を絞った観察が可能であり、SARS-CoV-2 による感染症に対応する医療機関への配慮の観点からも適切と考えた。

³³⁾ RECOVERY trial (NCT04381936) medRxiv preprint doi: 10.1101/2021.06.15.21258542

表 32 安全性に関して収集された事象

第Ⅰ相パート	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後 28 日目までに発現した重篤な有害事象 ・投与後 28 日目までに発現したグレード 3 及び 4 の有害事象 ・ AESI (Adverse Event of Special Interest) <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から投与後 3 日目までに発現したグレード 2 以上の Infusion reaction ・投与開始から投与後 28 日目までに発現したグレード 2 以上の過敏症反応
第Ⅱ相パート	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後 28 日目までに発現した重篤な有害事象 ・ AESI (Adverse Event of Special Interest) <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から投与後 3 日目までに発現したグレード 2 以上の Infusion reaction ・投与開始から投与後 28 日目までに発現したグレード 2 以上の過敏症反応
第Ⅲ相パート	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 (投与後 168 日目まで^{a)}) ・ AESI (Adverse Event of Special Interest) <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から投与後 3 日目までに発現したグレード 2 以上の Infusion reaction ・投与開始から投与後 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事象

・グレード分類は NCI-CTCAE (v5.0) が用いられた。

・投与翌日以降の観察は、有害事象の有無の確認のみのためには実施されず、必要に応じて実施された。

a) 投与後 29 日目を以降は、治験責任医師等が治験薬との因果関係ありと判断した事象のみ収集された。

海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (COV-2067 試験) における安全性の概要は表 33 のとおりであり、プラセボ群と比較してカシリビマブ及びイムデビマブ併用のいずれの用量でも発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 33 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (COV-2067 試験) における安全性の概要

	第Ⅰ/Ⅱ相パート			第Ⅲ相パート			
	各 1,200 mg 群 (258 例)	各 4,000 mg 群 (260 例)	プラセボ群 (262 例)	各 600 mg 群 (827 例)	各 1,200 mg 群 (1,849 例)	各 4,000 mg 群 (1,012 例)	プラセボ群 (1,843 例)
有害事象	—	—	—	59 (7.1)	142 (7.7)	85 (8.4)	189 (10.3)
重篤な有害事象	4 (1.6)	2 (0.8)	6 (2.3)	9 (1.1)	24 (1.3)	17 (1.7)	74 (4.0)
因果関係が否定されなかった重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
グレード ^{a)} 3 以上の有害事象	3 (1.2)	2 (0.8)	4 (1.5)	11 (1.3)	18 (1.0)	15 (1.5)	62 (3.4)
有害事象で医療機関受診に至った事象 (SARS-CoV-2 による感染症に関連しない)	—	—	—	0	7 (0.4)	0	5 (0.3)
有害事象で医療機関受診に至った事象 (SARS-CoV-2 による感染症に関連する)	—	—	—	15 (1.8)	20 (1.1)	11 (1.1)	47 (2.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)	0	5 (0.3)
中止に至った有害事象	0	1 (0.4)	0	0	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)

例数 (%)、—: 集計データは提出されていない。

a) グレード分類は NCI-CTCAE (v5.0) 等が用いられた。

AESI (Adverse Event of Special Interest) の発現状況は表 34 のとおりであり、プラセボ群と比較してカシリビマブ及びイムデビマブ併用のいずれの用量でも発現割合が高い傾向は認められなかった。また、第Ⅰ/Ⅱ相パートのプラセボ群 1 例 (浮動性めまい、悪心、嘔吐、頭痛) 及び各 4,000 mg 群 1 例 (注入に伴う反応) で治験薬投与が中止され、各 4,000 mg 群 1 例 (蕁麻疹、潮紅、悪寒、そう痒症) で治験薬投与中断後再開し投与を完遂した。第Ⅲ相パートの各 1,200 mg 群 1 例 (注入に伴う反応) 及び各 4,000 mg 群 1 例 (発疹) で治験薬投与が中止され、各 4,000 mg 群 1 例 (注入に伴う反応) で治験薬投与中断後再開し投与を完遂した。

表 34 海外第 I / II / III 相試験 (COV-2067 試験) における AESI (Infusion reaction 及び過敏症反応) の発現状況

	第 I / II 相パート			第 III 相パート			
	各 1,200 mg 群 (258 例)	各 4,000 mg 群 (260 例)	プラセボ群 (262 例)	各 600 mg 群 (827 例)	各 1,200 mg 群 (1,849 例)	各 4,000 mg 群 (1,012 例)	プラセボ群 (1,843 例)
AESI	0	4 (1.5)	2 (0.8)	17 (2.1)	29 (1.6)	14 (1.4)	51 (2.8)
重篤な AESI	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)	1 (0.1)	6 (0.3)
Infusion reactions	0	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.3)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.4) ^{a)}	1 (0.1)	0	0	0
頭痛	0	0	1 (0.4) ^{a)}	1 (0.1)	0	0	0
発疹	0	0	1 (0.4) ^{a)}	0	0	1 (<0.1)	0
嘔吐	0	0	1 (0.4) ^{a)}	0	0	1 (<0.1)	0
注入に伴う反応	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
悪心	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (<0.1)	0
多汗症	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
刺激反応低下	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
腹痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
悪寒	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
潮紅	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
発熱	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
過敏症反応	0	0	2 (0.8)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
蕁麻疹	0	1 (0.4) ^{b)}	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

例数 (%)

a) 過敏症反応として報告された。

b) Infusion reaction として報告された。

また、米国 Emergency Use Authorization 以降、2021 年 5 月 24 日までに報告された有害事象は 362 例、重篤な有害事象は 238 例であった。10 例以上に報告された重篤な有害事象は COVID-19、咳嗽、呼吸困難、低血圧、低酸素症、悪心、悪寒、胸痛、発熱、嘔吐、無力症、疲労及び酸素飽和度低下であり、これらの事象は Infusion reaction 又は SARS-CoV-2 による感染症に関連する事象と考えられ、報告例数が 10 例未満であった重篤な有害事象は SARS-CoV-2 による感染症に関連した事象や併用薬等の影響が考えられる事象であり、COV-2067 試験において認められた安全プロファイルと異なる新たな懸念は認められていない。

日本人における安全性について、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者にカシリビマブ及びイムデビマブを投与した経験は得られていないものの、国内外において SARS-CoV-2 による感染症の症状や、重症化リスク因子、治療法等に国内外で大きな違いはなく、日本人と外国人の間で PK に明らかな差異が認められていないこと、カシリビマブ及びイムデビマブが外来性因子に対する抗体製剤であること等を踏まえると、COV-2067 試験成績に基づき日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者に対する安全性について一定の評価は可能であると考えた。さらに、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を併用投与した JV43180 試験において、安全性の懸念は認められていないことから、日本人における安全性は許容可能と考えた。

以上より、カシリビマブ及びイムデビマブ併用の安全性プロファイルは許容可能であると考えられる。なお、本品目はタンパク製剤であること、臨床試験において過敏症反応及び Infusion reaction が認められていることから、当該リスクについて添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

SARS-CoV-2 による感染症の拡大状況で実施された COV-2067 試験において、重篤な有害事象や抗体製剤で発現が想定される過敏症等を中心に安全性情報が収集されており、非重篤な有害事象等の評価に限界があることに留意する必要があるが、得られた情報を踏まえて適切に注意喚起を行うことを前提に SARS-CoV-2 による感染症に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の安全性リスクは管理可能と考える。また、日本人にカシリビマブ及びイムデビマブを併用投与した経験は限られていることから、明確に結論付けることは困難であるものの、カシリビマブ及びイムデビマブが外来性因子に対する抗体であること（5.7.1 参照）、日本人と外国人の間で PK に明らかな差異が認められていないこと（6.R.1 参照）、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を併用投与した JV43180 試験において、安全性上の特段の懸念は認められていないこと（7.1 参照）等を踏まえ、日本人と外国人で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いと判断した。ただし、日本人における安全性について製造販売後に引き続き情報収集し医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬として、レムデシビル、デキサメタゾン、レムデシビルとの併用におけるバリシチニブが本邦において承認されており、薬剤のプロファイルに応じて中等症 I ～重症の患者に対して使用されている³⁴⁾。カシリビマブ及びイムデビマブ併用は、COV-2067 試験（第Ⅲ相パート）において、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 による感染症に対して有効性及び安全性が示された。したがって、カシリビマブ及びイムデビマブ併用は重症化リスク因子を有する軽症～中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 における検討を踏まえ、カシリビマブ及びイムデビマブ併用は重症化リスク因子を有する軽症～中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者に対して新規的作用機序を有する薬剤として治療選択肢の一つになると考える。なお、投与対象については 7.R.4 で議論する。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

COV-2067 試験（第Ⅲ相パート）において、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 による感染症患者に対してカシリビマブ及びイムデビマブ併用の有効性及び安全性が示

³⁴⁾ 添付文書、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 5 版（2021 年 5 月 26 日）

されたことから、効能・効果は「SARS-CoV-2による感染症」とすることが適切と考える。また、重症化リスク因子を有しないSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確認されていないと考えることから、その旨を添付文書において注意喚起する。

なお、入院している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併用（各1,200 mg及び各4,000 mg）の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験、COV-2066試験、NCT04426695）において、被験者の酸素状態に応じたコホートが設定されていた（コホート1：低流量酸素又は酸素投与不要、コホート2：高流量酸素、コホート3：人工呼吸器管理）が、第Ⅱ相パート被験者登録中の2020年10月30日にIDMCがカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与によるベネフィット・リスクバランスが良好ではないこと及び安全性シグナルを理由にコホート2及びコホート3の被験者登録を中断するよう勧告したため、当該コホートの登録は中断され早期中止となった。当該コホートの被験者で、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与後に、治験薬投与との因果関係は不明であるが発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈（心房細動、頻脈、徐脈等）、倦怠感、精神状態の変化等のSARS-CoV-2による感染症悪化を示唆する徴候や症状が報告されたことから、米国Emergency Use AuthorizationのFACT SHEET³⁵⁾に高流量酸素投与及び人工呼吸器を要するSARS-CoV-2による感染症患者においてカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与により臨床的アウトカムが悪化する可能性がある旨が記載された。したがって、添付文書において、原則として、高流量酸素投与を要する患者かそれ以上の重症度の患者には投与しないことを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

7.R.1及び7.R.2の検討を踏まえ、効能・効果を「SARS-CoV-2による感染症」と設定することは可能と判断した。

また、COV-2067試験（第Ⅲ相パート）において、重症化リスク因子を有し、酸素飽和度93%（室内気）以上の患者に対する有効性及び安全性が認められていること、酸素投与を要する患者に対する有効性及び安全性についてはCOV-2066試験（コホート1）において検討中であること、COV-2066試験（コホート2及び3）において高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者に対するベネフィット・リスクバランスが良好ではないとの理由等で登録が中止されていること等を踏まえ、カシリビマブ及びイムデビマブ併用の投与対象の目安は、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SARS-CoV-2による感染症患者とすることが適切と考える。加えて、添付文書において、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報告があることについて注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験結果及びCOV-2067試験（第Ⅰ/Ⅱ相パート）結果等に基づく検討を踏まえ、COV-2067試験（第Ⅲ相パート）の用法・用量をカシリビマブ及びイムデビマブ併用（各600 mg、各1,200 mg又は各

³⁵⁾ <https://www.fda.gov/media/145611/download>（最終確認日：2021年6月30日）

4,000 mg³⁶⁾) を単回静脈内投与することと設定し (6.R.2 参照)、SARS-CoV-2 による感染症に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用 (各 600 mg 及び各 1,200 mg) 単回静脈内投与の有効性及び安全性が示された (7.R.1 及び 7.R.2 参照)。いずれの用量においても有効性及び安全性が同様であったことから、用法・用量はカシリビマブ及びイムデビマブ併用 (各 600 mg) 単回静脈内投与とすることが適切と考える。また、臨床薬理における検討を踏まえ (6.R.3 参照)、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量は成人と同じとすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量をカシリビマブ及びイムデビマブ併用 (各 600 mg) 単回静脈内投与と設定することは可能と判断した。ただし、カシリビマブ及びイムデビマブは併用により投与される必要があることから、申請用法・用量については、その旨が明確となるよう整備する必要がある。また、実施中の COV-2067 試験の第Ⅲ相パート (コホート 2) の成績が得られ次第、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量の妥当性を適切に評価し新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に使用成績調査等の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。

機構は、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者にカシリビマブ及びイムデビマブを併用投与した経験がないこと、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与後に Infusion reaction 及び過敏症反応が認められていること (7.R.2) 等を踏まえ、製造販売後に日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者における安全性を確認するための使用成績調査を実施する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は特例承認に係る報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は特例承認に係る報告 (2) で報告する。

9. 特例承認に係る報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は SARS-CoV-2 による感染症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

³⁶⁾ プロトコル第 6 版 (2020 年 11 月 14 日) において試験計画が変更され、各 600 mg 群及び各 1,200 mg 群をプラセボ群と比較し各 4,000 mg 群の結果は記述的に検討することとされた (7.2.2 参照)。

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

以上

特例承認に係る報告 (2)

令和3年7月13日

申請品目

[販売名] ①ロナプリーブ点滴静注セット 300、②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
[申請年月日] 令和3年6月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、特例承認に係る報告(1)に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持され、さらに以下のような意見が出された。機構は、申請者に対して必要な対応を行うよう指示し、申請者は了解した。

- SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子の一つである妊娠後期の患者についても実施中の臨床試験や製造販売後の情報を引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。
- 海外第 I / II / III 相試験（COV-2067 試験）において、ワクチン接種歴のある患者が対象患者から除外されたことは薬効評価の観点から理解できるが、ワクチン接種後に SARS-CoV-2 による感染症を発症した場合に本剤の投与が否定されるものではないことを適切に医療現場に提供する必要がある。
- 本剤の投与対象の目安は SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する患者であるが、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子は疾患の理解が進むに伴い変わりうることから、本剤の投与対象が適切に選択されるよう、最新の情報を医療現場に提供する必要がある。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、特例承認に係る報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 35 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 36 及び表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシー等の重篤な過敏症、infusion reaction	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした特定使用成績調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供 ・投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）

表 37 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する患者を対象に、本剤使用時の過敏症、infusion reaction 等の発現状況を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	SARS-CoV-2 による感染症による重症化リスク因子を有し本剤が投与された症例
観察期間	本剤投与開始後 7 日
予定症例数	550 例
主な調査項目	患者背景、前治療歴、本剤投与状況、併用薬、有害事象

2. 特例承認に係る報告（1）の訂正事項

特例承認に係る報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も特例承認に係る報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
12	3	検討されたアミノ酸変異のうち K444T、K417R/K444Q、K444N/E484K、	検討されたアミノ酸変異のうち K444T、 <u>E406D/Q498H</u> 、K417R/K444Q、K444N/E484K、
13	34	対照抗体（IgG1）存在下で 0.1~ <u>0.39%</u>	対照抗体（IgG1）存在下で 0.1~ <u>0.26%</u>
26	10	各 1,200 mg 群 2.8% (<u>16/215</u>)	各 1,200 mg 群 2.8% (<u>6/215</u>)

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品である

ことから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症

[用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、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 600 mg を併用により単回点滴静注する。

（申請時より下線部追加）

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤は、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、当該臨床試験の成績がとりまとめられ次第、すみやかに報告すること。
 - (2) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (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) 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。
 - (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あると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。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生

上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ADE	Antibody-dependent enhancement	抗体依存性免疫増強
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under serum concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under serum concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-28 day}	Area under serum concentration-time curve up to 28 days	投与開始時から 28 日目までの血清中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	生物学的利用能
C _{28 day}	Observed serum concentration 28 days after dosing	投与 28 日後の血清中濃度
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
米国 CDC	Centers for disease control and prevention	米国疾病予防管理センター
CEX-UHPLC	Cation-exchange ultra high performance liquid chromatography	陽イオン交換超高速液体クロマトグラフィー
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL _F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
C _{trough}	Trough serum concentration	血清中濃度トラフ値
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₉₉	99% effective concentration	99%効果濃度
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EPC	End of production cells	生産培養終了後の細胞
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
iCIEF	Imaged capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MCE	Microchip capillary electrophoresis	マイクロチップキャピラリー電気泳動
MVM	Minute virus of mice	マウス微小ウイルス
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PFU	Plaque-forming units	プラーク形成単位
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸

略語	英語	日本語
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV	SARS-associated coronavirus	SARS コロナウイルス
SE-UHPLC	Size-exclusion ultra high performance liquid chromatography	サイズ排除超高速液体クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SV40	Simian virus 40	シミアンウイルス 40
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
VOC	Variants of concern	懸念される変異株
VOI	Variants of interest	注目すべき変異株
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World health organization	世界保健機関
X-MuLV	Xenotropic murine leukemia virus	異種指向性マウス白血病ウイルス
イムデビマブ	－ (該当なし)	イムデビマブ (遺伝子組換え)
イムデビマブ製剤	－ (該当なし)	1 バイアル中にイムデビマブ 300 mg 又は 1,332 mg を含有する製剤
医薬品医療機器等法	－ (該当なし)	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 (昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号)
医薬品医療機器等法施行規則	－ (該当なし)	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施行規則 (昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号)
医薬品医療機器等法施行令	－ (該当なし)	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施行令 (昭和 36 年 2 月 1 日政令第 11 号)
カシリビマブ	－ (該当なし)	カシリビマブ (遺伝子組換え)
カシリビマブ製剤	－ (該当なし)	1 バイアル中にカシリビマブ 300 mg 又は 1,332 mg を含有する製剤
COV-2067 試験	Study R10933-10987-COV-2067	R10933-10987-COV-2067 試験
COV-2066 試験	Study R10933-10987-COV-2066	R10933-10987-COV-2066 試験
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－ (該当なし)	ロナプリーブ点滴静注セット 300、同点滴静注セット 1332