

特例承認に係る報告書

令和3年10月27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10月11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（3）新投与経路医薬品、（4）新効能医薬品
- [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10月8日付け薬生薬審発1008第5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による感染症の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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による感染症及びその発症抑制

（下線部追加）

[用法及び用量]

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

（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
本剤の使用の成績に関する調査を行い、その結果を報告すること。
 - (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ように必要な措置を講ずること。
 - (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。
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

令和3年10月27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10月11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 による感染症及びその予防

（下線部追加）

[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を併用により単回点滴静注又は単回皮下注射する。

（下線部追加）

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	8
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	26
9. 総合評価	26

10. その他.....27

[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 10 月 12 日現在、本邦における感染者（PCR 陽性）は 1,711,391 例、入院治療等を要する者は 9,654 例（うち、重症者は 444 例）、退院又は療養解除となった者は 1,682,452 例、死亡は 17,959 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。

本邦において、カシリビマブ及びイムデビマブを有効成分とするロナプリーブ点滴静注セット 300 及び同点滴静注セット 1332（以下、「本剤」）について特例承認に係る承認申請が行われ、SARS-CoV-2 による感染症を効能・効果として 2021 年 7 月 19 日に承認された。

今般、申請者は、米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られていること、家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者と同居する SARS-CoV-2 による感染症の症状がない被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）の成績等に基づき、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、SARS-CoV-2 による感染症の予防及び皮下注射に関する特例承認に係る承認申請を行った。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 10 月 8 日付け薬生薬審発 1008 第 5 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

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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。

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 10 月 13 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 10 月 13 日）

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vivo* 抗ウイルス活性（ウイルス曝露前投与）

ハムスター又はサルにカシリビマブ及びイムデビマブを併用投与した後に SARS-CoV-2 を曝露したときの抗ウイルス活性が検討され、その結果は表 1 のとおりであった。

表 1 *in vivo* 抗ウイルス活性（ウイルス曝露前投与）

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) を鼻腔内接種する 2 日前にカシリビマブ及びイムデビマブ併用 ($0.25/0.25$ 、 $2.5/2.5$ 、 $25/25$ mg/kg ^{a)})、2 種類の IgG4 ^{P-GG} 抗体 ^{b)} 併用 ($0.25/0.25$ 、 $2.5/2.5$ 、 $25/25$ mg/kg ^{a)})、溶媒又は対照抗体 (IgG1 又は IgG4 50 mg/kg) を腹腔内投与	体重 (ウイルス曝露 7 日後) : 溶媒群及び対照抗体群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群のいずれの用量でも体重減少の抑制が認められた。 ウイルス RNA 量 (検体 ^{c)} : 口腔スワブ及び肺組織) : 口腔スワブのウイルス RNA 量は、溶媒群及び対照抗体群とカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群のすべての用量で差は認められなかった。肺組織のウイルス RNA 量は、溶媒群及び対照抗体群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群のいずれの用量でも低値であり、用量依存的に減少する傾向が認められた。また、いずれの検体においてもカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群と IgG4 ^{P-GG} 抗体群とで明確な差は認められなかった。 肺の病理組織学的検査 (剖検日 : ウイルス曝露 7 日後) : 溶媒群及び対照抗体群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群のいずれの用量でも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。カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群と IgG4 ^{P-GG} 抗体群とで明確な差は認められなかった。	4.2.1.1-1~ 3
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接種する 3 日前にカシリビマブ及びイムデビマブ併用 (0 (溶媒)、 $0.15/0.15$ 、 $25/25$ mg/kg ^{a)}) を静脈内投与	ウイルス RNA 量 (検体 ^{d)} : 口腔スワブ及び鼻腔スワブ) : 溶媒群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 ($25/25$ mg/kg ^{a)}) で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投与群 ($25/25$ mg/kg ^{a)}) で肺炎病変が認められた肺葉数が減少し、炎症の重症度が低い傾向が認められた。	4.2.1.1-5~ 6
アカゲザル (雄雌計 6)	SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株、各投与経路 : 5.05×10^4 PFU) を気管内及び鼻腔内接種する 3 日前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 ^{b)} 併用 (0 (溶媒)、 $25/25$ mg/kg ^{a)}) を静脈内投与	ウイルス RNA 量 (検体 ^{e)} : 鼻腔スワブ及び気管支肺胞洗浄液) : 溶媒群と比較して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群で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 5 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投与群で炎症の重症度及び肺炎病変が認められた肺葉数がわずかに減少した。カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群と IgG4 ^{P-GG} 抗体群とで明確な差は認められなかった。	4.2.1.1-9~ 10

a) 各抗体の投与用量

b) 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

c) 口腔スワブ検体採取日 : ウイルス曝露前、曝露 2、4 及び 7 日後
肺組織検体採取日 : ウイルス曝露 7 日後

d) 検体採取日 : ウイルス曝露前、曝露 1、2、4、6、7 及び 8 日後

e) 鼻腔スワブ検体採取日 : ウイルス曝露 1、2、3、4 及び 5 日後
気管支肺胞洗浄液検体採取日 : ウイルス曝露 1、3 及び 5 日後

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料よりカシリビマブ及びイムデビマブの SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性 (ウイルス曝露前投与) は、薬理学的観点から期待できると判断した。

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

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。皮下投与経路における全身毒性及び局所刺激性は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価され [ロナプリーブ点滴静注セット 300 他特例承認に係る報告書 (令和3年7月14日付け)]、安全性上の懸念は認められていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中のカシリビマブ及びイムデビマブ濃度 (定量下限: 0.156 µg/mL)⁶⁾ 並びに 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

SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (COV-20145 試験) 及び家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者と同居する SARS-CoV-2 による感染症の症状がない被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (COV-2069 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 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : COV-20145 試験 < 2020 年 12 月 ~ 継続中 (2021 年 3 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: 685 例) を対象にカシリビマブ及びイムデビマブ (各 150 mg、各 300 mg、各 600 mg 又は各 1,200 mg) を併用で 60 分 (±15 分) かけて単回静脈内投与、カシリビマブ及びイムデビマブ (各 300 mg 又は各 600 mg) を併用で単回皮下投与したときの PK パラメータは表 2 のとおりであった。

⁶⁾ ウイルス結合の有無に関わらずカシリビマブ及びイムデビマブの濃度が測定可能な方法

表2 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投与したときの PK パラメータ

投与経路	用量 (カシリビマブ/ イムデビマブ) (mg)	測定対象	例数	C _{1h} (µg/mL)	C _{2day} (µg/mL)	C _{4day} (µg/mL)	C _{6day} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	AUC _{0-6 day} (日・ µg/mL)
静脈内	150/150	カシリビマブ	114	56.2± 50.4 ^{a)}	33.3± 17.5 ^{c)}	27.3± 16.8 ^{k)}	24.4± 15.1 ^{g)}	58.4± 48.4	0.0747 [0.0306, 6.07]	187± 83.4
		イムデビマブ	114	55.1± 52.0 ^{a)}	33.6± 18.1 ^{c)}	26.4± 15.5 ^{k)}	23.3± 14.4 ^{g)}	57.3± 50.1	0.0747 [0.0306, 6.07]	183± 83.8
	300/300	カシリビマブ	113	100± 56.3 ^{c)}	53.8± 16.4 ⁱ⁾	45.1± 13.8 ⁿ⁾	39.8± 11.8 ^{f)}	99.8± 53.5	0.0694 [0, 6.10]	321± 111 ^{a)}
		イムデビマブ	113	101± 58.9 ^{c)}	55.4± 17.0 ⁱ⁾	45.8± 13.5 ⁿ⁾	37.5± 11.5 ^{f)}	100± 56.2	0.0694 [0, 6.09]	322± 112 ^{a)}
	600/600	カシリビマブ	115	169± 69.2 ^{d)}	114± 31.3 ^{j)}	89.7± 24.7 ^{l)}	86.5± 23.0 ^{e)}	174± 59.0	0.0715 [0, 6.74]	660± 211 ^{d)}
		イムデビマブ	115	171± 69.6 ^{d)}	117± 30.8 ^{k)}	90.5± 23.7 ^{l)}	81.2± 20.9 ^{e)}	177± 58.4	0.0701 [0, 5.98]	661± 210 ^{d)}
	1200/1200	カシリビマブ	115	360± 229 ^{e)}	234± 60.5 ^{l)}	189± 57.7 ⁱ⁾	166± 46.3 ^{e)}	363± 214	0.0778 [0, 6.20]	1,299± 417 ^{d)}
		イムデビマブ	115	375± 242 ^{e)}	234± 59.5 ^{l)}	180± 53.6 ^{o)}	151± 41.9 ^{e)}	377± 228	0.0743 [0, 6.20]	1,275± 411 ^{d)}
皮下	300/300	カシリビマブ	114	11.9± 63.8 ^{f)}	24.3± 20.7 ^{h)}	29.2± 21.0 ^{p)}	28.3± 8.94 ^{q)}	41.2± 61.7	5.76 [0, 7.93]	142± 87.1 ^{b)}
		イムデビマブ	114	11.7± 62.4 ^{c)}	23.3± 18.6 ^{h)}	27.7± 16.3 ^{p)}	27.0± 7.96 ^{q)}	39.3± 59.4	5.76 [0, 7.16]	135± 80.8 ^{a)}
	600/600	カシリビマブ	114	5.56± 24.0 ^{g)}	42.1± 19.2 ^{m)}	50.9± 20.7 ^{o)}	55.0± 18.9 ^{q)}	60.7± 23.9	5.80 [0.0431, 9.99]	236± 105
		イムデビマブ	114	6.13± 26.3 ^{g)}	42.4± 20.9 ^{m)}	48.7± 19.3 ^{o)}	53.1± 17.0 ^{q)}	58.4± 25.0	5.81 [0.0431, 9.99]	231± 107

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

a) 112 例、b) 111 例、c) 107 例、d) 114 例、e) 109 例、f) 106 例、g) 104 例、h) 103 例、i) 96 例、j) 102 例、k) 101 例、l) 105 例、m) 95 例、n) 98 例、o) 97 例、p) 99 例、q) 108 例

また、カシリビマブ及びイムデビマブの血清中濃度の推移は図1のとおりであった。

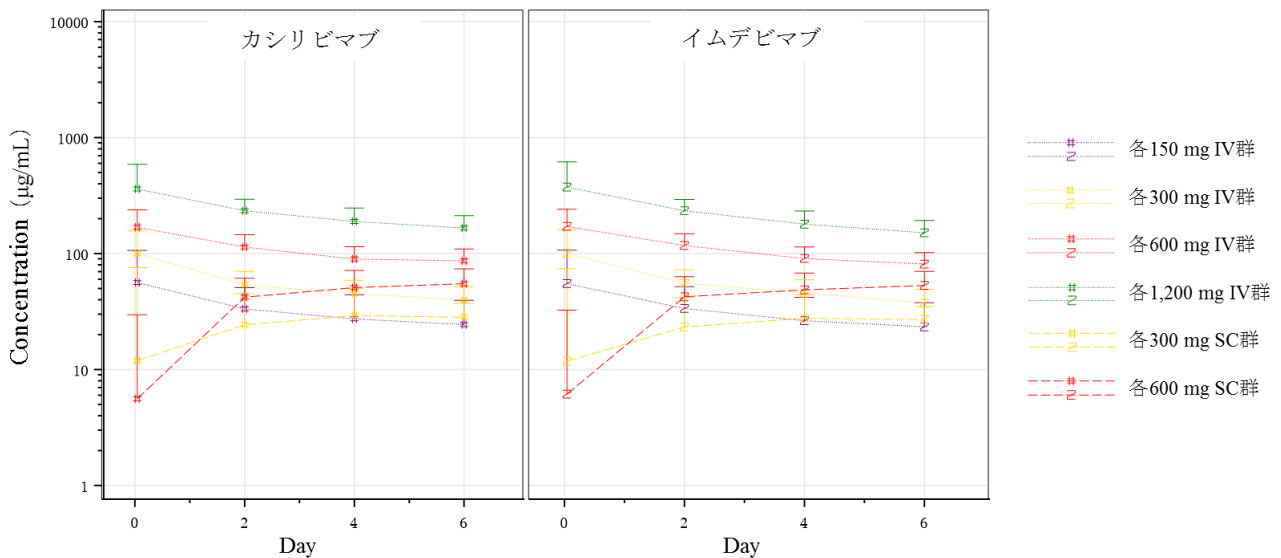


図1 カシリビマブ及びイムデビマブの血清中濃度の推移
平均値±標準偏差

6.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 : COV-2069 試験<2020年7月～継続中（2021年3月データカットオフ）>）

SARS-CoV-2 感染者と同居する 12 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症の症状がない者（PK 評価例数：16 例）を対象にカシリビマブ及びイムデビマブ併用（各 600 mg）を単回皮下投与したときの 18 歳以上の PK パラメータは表 3 のとおりであり、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染の有無（RT-PCR 検査）により PK パラメータに大きな差異は認められなかった。また、ADA について、抗カシリビマブ抗体は 1.8%（17/960 例）、抗イムデビマブ抗体は 2.5%（24/957 例）に認められた。ADA 陽性被験者の血清中薬物濃度は ADA 陰性被験者の範囲内であったことから、ADA の発現がカシリビマブ及びイムデビマブの PK に及ぼす影響は小さいと考えられた。

表 3 SARS-CoV-2 感染者と同居する者にカシリビマブ及びイムデビマブ併用を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 (RT-PCR)	例数 (例)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	t _{1/2} (日)	AUC _{0-28 day} (日・µg/mL)	AUC _{inf} (日・µg/mL)	C _{1 day} (µg/mL)	C _{28 day} (µg/mL)
測定対象：カシリビマブ								
全体	16	54.3±22.0	6.87 [2.82, 85.7]	31.8±8.33 ^{a)}	1,066±375	2,579±1,348 ^{a)}	22.5±11.0 ^{g)}	30.7±11.9 ^{h)}
陰性	12	56.6±24.4	6.88 [2.82, 85.7]	32.4±9.46 ^{b)}	1,095±418	2,769±1,547 ^{b)}	22.2±10.1 ^{c)}	30.4±11.9 ^{d)}
陽性	4	47.5±12.9	6.28 [2.92, 7.74]	30.2±5.27	980±216	2,103±515	23.3±15.0	33.5±12.3 ^{f)}
測定対象：イムデビマブ								
全体	16	53.6±22.0	5.73 [2.80, 13.8]	26.9±6.81 ^{a)}	996±369	1,988±1,138 ^{a)}	25.0±16.4 ^{g)}	24.8±9.58 ⁱ⁾
陰性	12	56.0±24.1	4.37 [2.80, 13.8]	27.0±7.56 ^{b)}	1,041±410	2,140±1,312 ^{b)}	25.8±17.6 ^{c)}	24.6±9.65 ^{e)}
陽性	4	46.1±13.8	6.28 [2.92, 7.74]	26.6±5.42	860±184	1,608±419	22.7±14.8	26.9±9.12 ^{f)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 14 例、b) 10 例、c) 11 例、d) 83 例、e) 84 例、f) 9 例、g) 15 例、h) 92 例、i) 93 例

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皮下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は低く、投与経路は異なるものの静脈内投与において明らかな民族差は認められていないこと [ロナプリーブ点滴静注セット 300 他特例承認に係る報告書（令和 3 年 7 月 14 日付け）]。
- 日本人成人被験者（SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者）[ロナプリーブ点滴静注セット 300 他特例承認に係る報告書（令和 3 年 7 月 14 日付け）] 及び外国人の SARS-CoV-2 感染者と同居する者（6.2.2 参照）にカシリビマブ及びイムデビマブ併用（各 600 mg）を単回皮下投与したときの PK パラメータは表 4 のとおりであり、日本人と外国人で同程度であること。

表4 日本人及び外国人にカシリビマブ及びイムデビマブ併用（各 600 mg）を単回皮下投与したときの PK パラメータ

対象集団	測定対象	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (日)	t _{1/2} (日)	AUC _{0-28 day} (日・µg/mL)	C _{28 day} (µg/mL)
日本人	SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者	カシリビマブ	64.0±13.9	7.08 [7.08, 7.10]	27.0±3.67 ^{a)}	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	
外国人	SARS-CoV-2 感染者と同居する者	カシリビマブ	54.3±22.0	6.87 [2.82, 85.7]	31.8±8.33 ^{b)}	1,066±375	30.7±11.9 ^{c)}
		イムデビマブ	53.6±22.0	5.73 [2.80, 13.8]	26.9±6.81 ^{b)}	996±369	24.8±9.58 ^{d)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

a) 5 例、b) 14 例、c) 92 例、d) 93 例

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.2 用法・用量の設定根拠について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）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 を併用で単回皮下投与と設定した根拠について、以下のように説明している。

非臨床薬物動態試験の結果から、静脈内投与時と皮下投与時でカシリビマブ及びイムデビマブの血清中薬物濃度推移は投与直後を除き同様であると想定されたこと、カシリビマブ及びイムデビマブの血清中濃度の目標濃度への到達が静脈内投与時よりも遅れたとしても、家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者と同居する SARS-CoV-2 による感染症の症状がない被験者を対象とした海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）においては有効性が期待できると考えたこと、一般に静脈内投与よりも皮下投与は簡便な投与方法であること等から COV-2069 試験の投与経路は皮下投与とした。

また、本剤の目標濃度は、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）と同様に本剤の SARS-CoV-2 に対する中和活性が期待できる濃度としてカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ 20 µg/mL とすることが適切と考え [ロナプリーブ点滴静注セット 300 他特例承認に係る報告書（令和 3 年 7 月 14 日付け）]、用法・用量は 12 歳以上の小児及び成人において当該目標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併用（各 600 mg）を単回皮下投与することと設定した。12 歳以上の小児においては、成人と概ね体重の範囲が重なり成人と同程度の曝露量が得られると考えた。

なお、COV-2069 試験において、18 歳以上の被験者における投与 1 日後及び投与 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、それぞれ 20 µg/mL を超えていた（6.2.2 参照）。また、COV-2069 試験における 12 歳以上 18 歳未満の PK データは 2021 年第 4 四半期頃に入手可能となる見込みである。

機構は、海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学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）。

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 5 に示す臨床試験成績が提出された。

表 5 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	海外	COV-20145 試験	II	SARS-CoV-2 による感染症患者	<静脈内投与> ①116 例 ②117 例 ③116 例 ④116 例 ⑤58 例 <皮下投与> ①117 例 ②116 例 ③59 例	<静脈内投与> ①各 150 mg 群：カシリビマブ 150 mg 及びイムデビマブ 150 mg を併用単回静脈内投与 ②各 300 mg 群：カシリビマブ 300 mg 及びイムデビマブ 300 mg を併用単回静脈内投与 ③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 ④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 ⑤プラセボ群：プラセボを単回静脈内投与 <皮下投与> ①各 300 mg 群：カシリビマブ 300 mg 及びイムデビマブ 300 mg を併用単回皮下投与 ②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 ③プラセボ群：プラセボを単回皮下投与	抗ウイルス活性 安全性 PK
評価	海外	COV-2069 試験	III	家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者と同居する SARS-CoV-2 による感染症の症状がない者	<コホート A: ベースラインの SARS-CoV-2 の RT-PCR 陰性> ①1,313 例 ②1,308 例 <コホート B: ベースラインの SARS-CoV-2 の RT-PCR 陰性> ①156 例 ②158 例 <RT-PCR 結果未確定> ①38 例 ②56 例	①カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群：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	有効性 安全性 PK

7.1 海外第II相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : COV-20145 試験<2020年12月～継続中(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1,400例(カシリビマブ及びイムデビマブ投与群：各群200例、プラセボ群：各群100例)〕を対象に、各種用量のカシリビマブ及びイムデビマブを併用で静脈内又は皮下投与したときの抗ウイルス活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の47施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表6のとおりであった。

表 6 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. 以下の①又は②を満たす <ol style="list-style-type: none"> ① 以下を満たす SARS-CoV-2 による感染症の症状を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 次の全てを満たす（50 歳以下、BMI 30 kg/m² 未満、心血管系疾患又は高血圧を有しない、慢性肺疾患又は喘息を有しない、1 型糖尿病又は 2 型糖尿病を有しない、透析中か否かに関わらず慢性腎障害を有しない、慢性肝疾患を有しない、妊娠中でない） ② 以下を満たす SARS-CoV-2 による感染症の症状を有しない患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為化前 2 カ月未満に SARS-CoV-2 による感染症に合致する症状が認められないと治験責任医師が判断 3. 酸素飽和度が 93% 以上（室内気）
<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 3. 無作為化前の 72 時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又は RT-PCR 検査等により SARS-CoV-2 陽性である患者 4. 免疫抑制状態（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）と治験責任医師が判断した患者 5. 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 22 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^{a)}

a) プロトコル改訂第 1 版（2020 年 12 月 23 日）で治験薬投与後の具体的な期間に関する記載が追加された。

用法・用量は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用（各 150 mg、各 300 mg、各 600 mg 又は各 1,200 mg）又はプラセボを単回静脈内投与、カシリビマブ及びイムデビマブ併用（各 300 mg 又は各 600 mg）又はプラセボを単回皮下投与⁷⁾ することとされた。

無作為化された 815 例（静脈内投与：各 150 mg 群 116 例、各 300 mg 群 117 例、各 600 mg 群 116 例、各 1,200 mg 群 116 例、プラセボ群 58 例、皮下投与：各 300 mg 群 117 例、各 600 mg 群 116 例、プラセボ群 59 例）のうち、治験薬が投与された 803 例（静脈内投与：各 150 mg 群 115 例、各 300 mg 群 114 例、各 600 mg 群 116 例、各 1,200 mg 群 115 例、プラセボ群 57 例、皮下投与：各 300 mg 群 114 例、各 600 mg 群 114 例、プラセボ群 58 例）が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち、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 712 例（静脈内投与：各 150 mg 群 104 例、各 300 mg 群 93 例、各 600 mg 群 107 例、各 1,200 mg 群 104 例、プラセボ群 47 例、皮下投与：各 300 mg 群 108 例、各 600 mg 群 98 例、プラセボ群 51 例）が mFAS であった。mFAS のうち、ベースラインの血清学的検査が陰性であった 507 例（静脈内投与：各 150 mg 群 80 例、各 300 mg 群 68 例、各 600 mg 群 72 例、各 1,200 mg 群 62 例、プラセボ群 37 例、皮下投与：各 300 mg 群 75 例、各 600 mg 群 73 例、プラセボ群 40 例）が Seronegative mFAS とされ、抗ウイルス活性の解析対象集団であった。

抗ウイルス活性について、主要評価項目とされた Seronegative mFAS におけるベースラインから無作為化後 7 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⁸⁾ の結果は表 7 のとおりであり、いずれの用法・用量においてもプラセボ群と比較してウイルス量が減少した。

⁷⁾ カシリビマブ（120 mg/mL）、イムデビマブ（120 mg/mL）又はプラセボを 2.5 mL ずつ 4 カ所に分けて皮下投与することとされた。投与部位は、腹部（臍と腰は避ける）及び大腿上部の異なる部位とされた。

⁸⁾ 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7 ベースラインから無作為化後7日目までのウイルス量^{a)} (鼻咽頭ぬぐい検体) の時間加重平均変化 (Seronegative mFAS)

	静脈内投与				皮下投与		プラセボ群 ^{d)}
	各 150 mg 群	各 300 mg 群	各 600 mg 群	各 1,200 mg 群	各 300 mg 群	各 600 mg 群	
ベースラインのウイルス量	7.22± 1.578 (80 例)	7.43± 1.451 (68 例)	7.15± 1.518 (72 例)	7.25± 1.602 (62 例)	7.40± 1.540 (75 例)	7.18± 1.564 (73 例)	7.02± 1.389 (77 例)
ベースラインから無作為化後 7 日目までのウイルス量の時間加重平均変化 ^{b)} (鼻咽頭ぬぐい検体)	-2.24± 1.170 (76 例)	-2.40± 1.089 (66 例)	-2.24± 1.117 (67 例)	-2.40± 1.066 (61 例)	-2.29± 1.089 (71 例)	-2.23± 1.117 (71 例)	-1.64± 1.114 (74 例)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	-0.60 [-0.88, -0.25]	-0.76 [-0.99, -0.34]	-0.60 [-0.89, -0.24]	-0.75 [-1.05, -0.38]	-0.64 [-0.88, -0.24]	-0.58 [-0.87, -0.24]	

平均値±標準偏差、ウイルス量：Log₁₀ copies/mL、RT-PCR 定量下限：2.85 Log₁₀ copies/mL

a) RT-PCR 検査の定量下限未満の場合は 0 として扱われた。また、RT-PCR 検査の定量下限未満であるが定性検査で陽性だった場合には、RT-PCR 定量下限の半分のウイルス量として扱われた。

b) ベースラインにおけるウイルス量のデータが得られなかった被験者及びベースライン後のウイルス量のデータが得られなかった被験者は解析から除外された。

c) 投与群、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を共変量とした ANCOVA モデル

d) 静脈内投与群及び皮下投与群それぞれに対するプラセボ群が統合された。

また、Seronegative mFAS におけるベースラインから無作為化後 7 日目までのウイルス量 (鼻咽頭ぬぐい検体) の推移は図 2 のとおりであった。

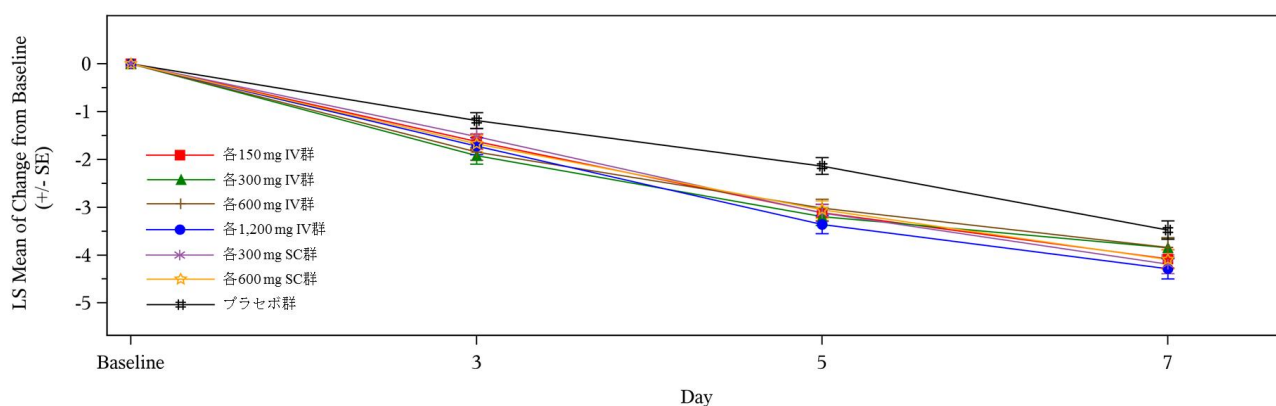


図2 ウイルス量の推移 (鼻咽頭ぬぐい検体) (Seronegative mFAS)
最小二乗平均±標準誤差 (Log₁₀ copies/mL)

また、mFAS におけるベースラインから無作為化後 5 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⁸⁾ は表 8 のとおりであった。

表 8 ベースラインから無作為化後 5 日目までのウイルス量^{a)}（鼻咽頭ぬぐい検体）の時間加重平均変化（mFAS）

	静脈内投与				皮下投与		プラセボ群 ^{d)}
	各 150 mg 群	各 300 mg 群	各 600 mg 群	各 1,200 mg 群	各 300 mg 群	各 600 mg 群	
ベースラインのウイルス量	6.88± 1.784 (104 例)	6.94± 1.847 (93 例)	6.56± 1.745 (107 例)	6.43± 1.948 (104 例)	6.86± 1.822 (107 例)	6.73± 1.790 (98 例)	6.81± 1.509 (98 例)
ベースラインから無作為化後 5 日目までのウイルス量の時間加重平均変化 ^{b)} （鼻咽頭ぬぐい検体）	-1.50± 1.161 (99 例)	-1.75± 0.974 (85 例)	-1.65± 1.014 (100 例)	-1.53± 1.120 (101 例)	-1.47± 1.021 (100 例)	-1.56± 1.209 (93 例)	-1.12± 1.038 (94 例)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	-0.38 [-0.64, -0.07]	-0.62 [-0.91, -0.31]	-0.53 [-0.85, -0.28]	-0.40 [-0.78, -0.21]	-0.34 [-0.60, -0.03]	-0.43 [-0.74, -0.16]	

平均値±標準偏差、ウイルス量：Log₁₀ copies/mL、RT-PCR 定量下限：2.85 Log₁₀ copies/mL

a) RT-PCR 検査の定量下限未満の場合は 0 として扱われた。また、RT-PCR 検査の定量下限未満であるが定性検査で陽性だった場合には、RT-PCR 定量下限の半分のウイルス量として扱われた。

b) ベースラインにおけるウイルス量のデータが得られなかった被験者及びベースライン後のウイルス量のデータが得られなかった被験者は解析から除外された。

c) 投与群、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を共変量とした ANCOVA モデル

d) 静脈内投与群及び皮下投与群それぞれに対するプラセボ群が統合された。

また、mFAS におけるベースラインから無作為化後 7 日目までのウイルス量（鼻咽頭ぬぐい検体）の推移は図 3 のとおりであった。

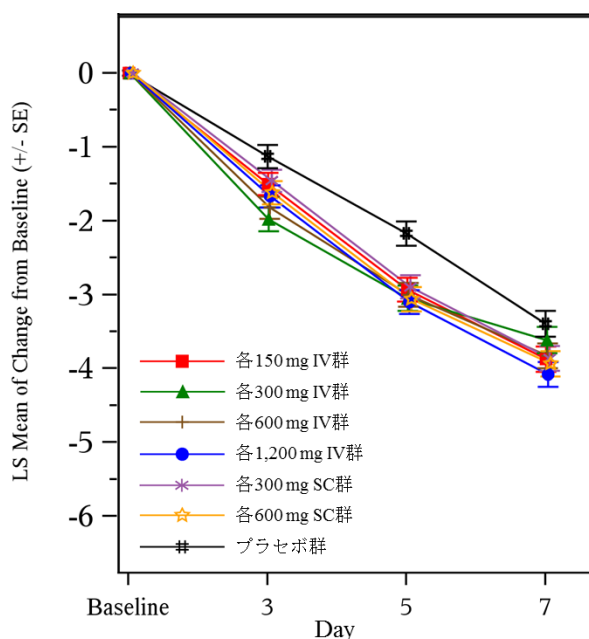


図 3 ウイルス量の推移（鼻咽頭ぬぐい検体）（mFAS）
最小二乗平均±標準誤差

安全性について、表 9 に示す事象が収集された⁹⁾。

⁹⁾ 無作為化され治験薬が投与された 803 例が無作為化 7 日目の観察を完了するデータカットオフ（2021 年 2 月 8 日）時点でのデータが解析され、安全性解析対象集団のうち、静脈内投与群及び皮下投与群で、無作為化 7 日目の観察が完了した被験者は 99.6%（515/517 例）及び 99.7%（285/286 例）、無作為化 29 日目の観察が完了した被験者は 37.7%（195/517 例）及び 37.1%（106/286 例）、無作為化 60 日目以降の観察を完了した被験者はいなかった。

表9 安全性に関して収集された事象

プロトコル初版 (2020年11月23日)	<ul style="list-style-type: none"> ・無作為化後29日目までに発現したグレード2以上の過敏症、グレード2以上の Infusion reaction、グレード2以上の注射部位反応 ・無作為化後29日目までに発現した重篤な有害事象 ・無作為化後30日目から60日目までに発現した重篤な副作用
プロトコル改訂第1版 (2020年12月23日)	<ul style="list-style-type: none"> ・無作為化後29日目までに発現した有害事象 ・無作為化後4日目までに発現したグレード2以上の Infusion reaction 及びグレード3以上の注射部位反応、無作為化後29日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、無作為化後169日目までに発現した入院又は Emergency room (ER) visit に至った有害事象 ・無作為化後30日目から169日目までに発現したグレード3又は4の有害事象 ・無作為化後169日目までに発現した重篤な有害事象

グレード分類は National cancer institute-common terminology criteria for adverse events (NCI-CTCAE) v5.0 が用いられた。

2020年12月22日までに無作為化された被験者は、静脈内投与では各150mg群、各300mg群、各600mg群及び各1,200mg群各8例、プラセボ群4例、皮下投与では各300mg群及び各600mg群各8例、プラセボ群4例であった。

有害事象及び副作用¹⁰⁾は、静脈内投与各150mg群で8.7% (10/115例) 及び0例、各300mg群で14.0% (16/114例) 及び0.9% (1/114例)、各600mg群で19.0% (22/116例) 及び0.9% (1/116例)、各1,200mg群で7.8% (9/115例) 及び0.9% (1/115例)、プラセボ群で17.5% (10/57例) 及び0例、皮下投与各300mg群で4.4% (5/114例) 及び0例、各600mg群で10.5% (12/114例) 及び0.9% (1/114例)、プラセボ群で10.3% (6/58例) 及び1.7% (1/58例) に認められた。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は COVID-19 であり、静脈内投与各150mg群4.3% (5/115例)、各300mg群10.5% (12/114例)、各600mg群14.7% (17/116例)、各1,200mg群4.3% (5/115例)、プラセボ群14.0% (8/57例)、皮下投与各300mg群3.5% (4/114例)、各600mg群6.1% (7/114例)、プラセボ群8.6% (5/58例) に認められ、データカットオフまでに治験薬との因果関係の情報が入手できなかった2例(静脈内投与各300mg群1例及び各600mg群1例)を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、静脈内投与各600mg群1例(自然流産)及び各1,200mg群1例(自然流産)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、静脈内投与各1,200mg群1例(注入に伴う反応)に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

7.2 海外第Ⅲ相試験(コホートA及びB¹¹⁾) (CTD 5.3.5.1-1: COV-2069 試験<2020年7月~継続中(2021年3月データカットオフ)¹²⁾>)

家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者と同居する SARS-CoV-2 による感染症の症状がない12歳以上の被験者[目標例数3,500例¹³⁾(コホートA:3,150例、コホートB:350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、モルドバ、ルーマニア、米国の3カ国137施設で実施された。

ベースラインの SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査(鼻咽頭ぬぐい検体)結果によるコホートが設定され、コホートAはRT-PCR陰性、コホートBはRT-PCR陽性とされた。また、本試験の主な選択・除外基準は表10のとおりであった。

¹⁰⁾ 治験責任医師等により治験薬との関連ありと評価された有害事象

¹¹⁾ 12歳未満のコホート(コホートA1:RT-PCR陰性、コホートB1:RT-PCR陽性)が設定されたが、データカットオフまでに12歳未満の被験者は無作為化されなかったため、コホートA1及びB1の結果は提出されていない。

¹²⁾ コホートA及びBの全ての被験者が無作為化後29日目に達し、当該データが収集された時点でデータロックされた。

¹³⁾ カシリビマブ及びイムデビマブ併用群とプラセボ群に1:1で割り付けられた。また、目標例数の設定根拠は10.2参照。

表 10 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者（初発例）と同居する無症状の被験者。なお、初発例において SARS-CoV-2 陽性が確認された検体の採取から 96 時間以内に被験者が無作為化される必要がある 2. 無作為化後 29 日目まで初発例と生活を共にすることが見込まれる 3. 既往歴及びスクリーニング時の診察に基づき治験責任医師等により健康であると判断される（慢性かつ安定した病状を有する場合を含む）
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 被験者の申告に基づき、SARS-CoV-2 の RT-PCR 陽性又は血清学的検査陽性であったことがある 2. 家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者（初発例）を除き、SARS-CoV-2 感染の既往歴を有する者と同居したことがある又は SARS-CoV-2 感染者と同居している 3. SARS-CoV-2 による感染症に合致する症状（呼吸器症状に限らない）を有する 4. スクリーニング前 6 カ月以内に SARS-CoV-2 による感染症の症状を伴う呼吸器疾患の既往歴を有する 5. ナーシングホームに入居している 6. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）の接種歴がある

用法・用量は、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。なお、カシリビマブ（120 mg/mL）及びイムデビマブ（120 mg/mL）は混合せず、それぞれ 2.5 mL を 2 カ所ずつ、計 4 カ所に皮下投与¹⁴⁾ することとされた。

無作為化された 3,029 例 [コホート A : 2,621 例（カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 1,313 例、プラセボ群 1,308 例）、コホート B : 314 例（カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 156 例、プラセボ群 158 例）、RT-PCR 結果未確定 : 94 例（カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 38 例、プラセボ群 56 例）] のうち、治験薬が投与された 3,002 例 [コホート A : 2,617 例（カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 1,311 例、プラセボ群 1,306 例）、コホート B : 311 例（カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 155 例、プラセボ群 156 例）、RT-PCR 結果未確定 : 74 例（カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 27 例、プラセボ群 47 例）] が安全性解析対象集団とされた。無作為化された 3,029 例のうち、試験開始から 2020 年 10 月 16 日までにコホート A に組み入れられた 554 例¹⁵⁾、RT-PCR 結果未確定 94 例、ベースラインに SARS-CoV-2 による感染症の症状があったことが判明した 3 例及びベースラインの血清学的検査が陽性又は未確定であった 669 例を除く 1,709 例 [コホート A : 1,505 例（カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 753 例、プラセボ群 752 例）、コホート B : 204 例（カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 100 例、プラセボ群 104 例）] が Seronegative mFAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

無作為化後 29 日目までの中止例の内訳は、コホート A でカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 6 例（追跡不能 2 例、同意撤回 4 例）、プラセボ群 2 例（追跡不能及び同意撤回各 1 例）、コホート B でプラセボ群 1 例（同意撤回）、RT-PCR 結果未確定でカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 1 例（同意撤回）、プラセボ群 1 例（同意撤回）であった。

有効性について、いずれのコホートも主要評価項目は Seronegative mFAS における無作為化後 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状（Broad-term）¹⁶⁾ が認められ、かつ症状発現が RT-PCR¹⁷⁾ 陽性

¹⁴⁾ 腹部（臍と腰は避ける）及び大腿上部の異なる部位への投与が推奨された。有害事象の評価への影響を避けるため外用麻酔剤の使用は禁止された。

¹⁵⁾ 無作為化されコホート A に組み入れられた被験者において、試験開始から、有効性評価期間（無作為化後 29 日目まで）に血清学的検査陰性の被験者において約 30 の RT-PCR 陽性イベントが発現するまでに無作為化された被験者のデータは非盲検下において記述的解析に用いられた。当該被験者は有効性解析対象には含まれず、安全性解析対象に含まれた。

¹⁶⁾ 以下のいずれかの症状

38℃以上の発熱、熱感、喉の痛み、咳、息切れ/呼吸困難、寒気、吐気、嘔吐、下痢、頭痛、目の充血又は涙目、筋肉痛や関節痛等の体の痛み、味覚消失又は嗅覚消失、疲労感、食欲不振又は小食、錯乱、めまい、胸の圧迫感又は苦しさ、胸部痛、腹痛、発疹、くしゃみ、鼻汁、痰、その他。なお、Broad-term のうち、その他のみの症状を発現した被験者は、コホート A のプラセボ群で鼻閉 3 例及び軽度鼻閉 1 例、本剤群で篩骨洞圧迫感 1 例であり、コホート B では該当する被験者は認められなかった。

¹⁷⁾ RT-PCR 検査に用いる鼻頭ぬぐい検体は、ベースライン（治験薬投与開始前）及び無作為化後 8 (±1)、15 (±3)、22 (±3)、29 (±3) 日目に採取することとされた。

となった検体採取日から 14 日以内¹⁸⁾ である被験者（イベント）の割合とされた。コホート A 及びコホート B の結果は表 11 のとおりであり、いずれのコホートにおいても、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群はプラセボ群との比較において統計学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 4 及び図 5 のとおりであった。なお、家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者（初発例）においてベースラインで症状（熱、咳嗽、息切れ、悪寒、胃腸障害、嗅覚消失又は味覚消失）を有する者（Seronegative mFAS）はコホート A のカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群で 76.6%（577/753 例）、プラセボ群で 76.1%（572/752 例）、コホート B のカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群で 83.0%（83/100 例）、プラセボ群で 85.6%（89/104 例）であった。

表 11 主要評価項目（コホート A 及びコホート B）（Seronegative mFAS）

		カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群	プラセボ群
コホート A (ベースラインの RT-PCR 陰性)	イベント発現割合	1.5% (11/753 例)	7.8% (59/752 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	81.4% [65.3%, 90.1%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.17 [0.090, 0.332]	
	p 値 ^{b)}	<0.0001	
コホート B (ベースラインの RT-PCR 陽性)	イベント発現割合	29.0% (29/100 例)	42.3% (44/104 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	31.5% [0.3%, 53.4%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.54 [0.298, 0.966]	
	p 値 ^{b)}	0.0380	

a) $\{1 - (\text{カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

b) 有意水準両側 5%、投与群、年齢（12 歳以上 50 歳未満、50 歳以上）及び地域（米国、米国以外）を共変量としたロジスティック回帰モデル。イベントを発現せずに中止した被験者に対しては多重代入法が適用された。

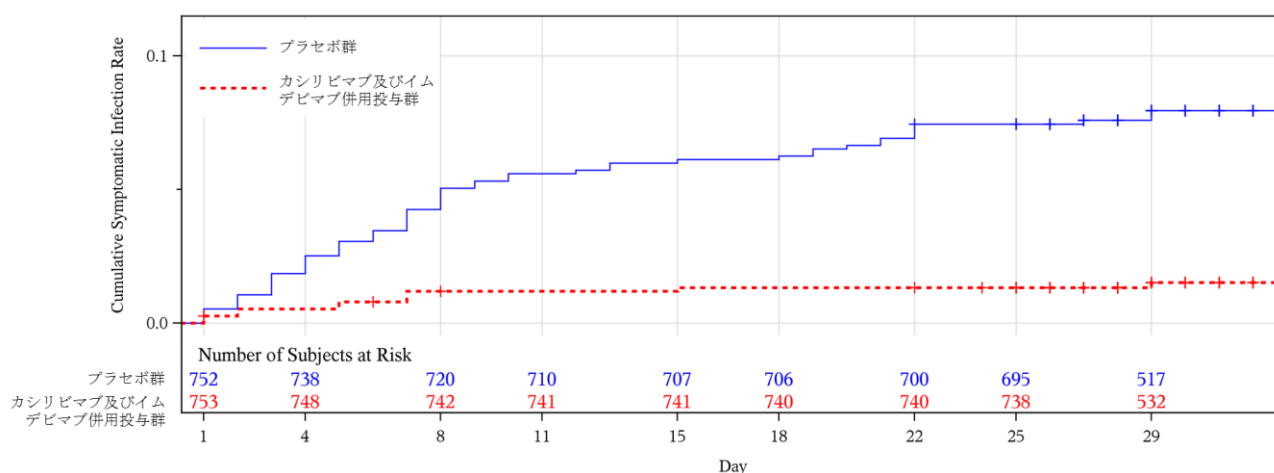


図 4 主要評価項目（コホート A）の累積イベント発現割合（Seronegative mFAS）

¹⁸⁾ コホート B は、ベースライン時の RT-PCR 陽性を含む

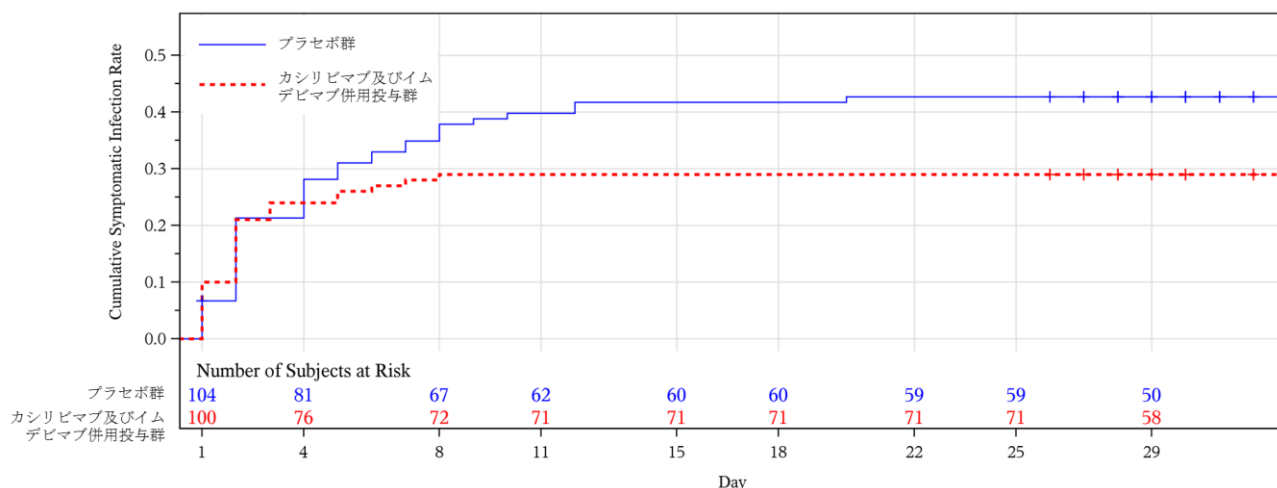


図5 主要評価項目（コホート B）の累積イベント発現割合（Seronegative mFAS）

なお、RT-PCR 結果未確定例（Seronegative mFAS）の主要評価項目のイベント発現割合は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 6.7%（1/15 例）、プラセボ群 15.2%（5/33 例）であった。

また、ベースラインの血清学的検査の結果を問わない無症状の被験者における無作為化後 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状（Broad-term）¹⁶⁾ が認められ、かつ症状発現が RT-PCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内である被験者の割合は、表 12 のとおりであった。

表 12 主要評価項目（ベースラインの血清学的検査の結果を問わない）

		カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群	プラセボ群
コホート A (ベースラインの RT-PCR 陰性)	イベント発現割合	1.1% (12/1,046 例)	6.5% (66/1,021 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	82.3% [67.7%, 90.3%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.17 [0.090, 0.312]	
コホート B (ベースラインの RT-PCR 陽性)	イベント発現割合	21.9% (34/155 例)	34.0% (53/156 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	35.4% [7.0%, 55.5%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.54 [0.325, 0.894]	
コホート A 及びコホート B 併合	イベント発現割合	3.8% (46/1,201 例)	10.1% (119/1,177 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	62.1% [47.4%, 72.8%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.35 [—]	

—: 提出されていない。

a) $\{1 - (\text{カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

b) 投与群、年齢（12 歳以上 50 歳未満、50 歳以上）及び地域（米国、米国以外）を共変量としたロジスティック回帰モデル。イベントを発現せずに中止した被験者に対しては多重代入法が適用された。

コホート A 及び B の部分集団解析の結果は表 13 のとおりであった。

表 13 主要評価項目の部分集団解析 (Seronegative mFAS)

		カシリビマブ及びビム デビマブ併用投与群	プラセボ群
コホート A (ベースラインの RT-PCR 陰性)			
全体	イベント発現割合	1.5% (11/753 例)	7.8% (59/752 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	81.4% [65.3%, 90.1%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.17 [0.090, 0.332]	
	p 値 ^{b)}	<0.0001	
12 歳以上 18 歳未満	イベント発現割合	0% (0/34 例)	11.8% (4/34 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	100% [8.0%, 100%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.17 [0.000, 1.066]	
18 歳以上 50 歳未満	イベント発現割合	1.2% (5/424 例)	6.6% (29/438 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	82.2% [56.0%, 92.8%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.17 [0.050, 0.446]	
50 歳以上	イベント発現割合	2.0% (6/295 例)	9.3% (26/280 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	78.1% [49.1%, 90.6%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.20 [0.067, 0.516]	
SARS-CoV-2 による感染症の重症 化リスク因子 ^{c)} 有り	イベント発現割合	2.5% (6/238 例)	9.0% (20/221 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	72.1% [34.0%, 88.3%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.26 [0.084, 0.690]	
コホート B (ベースラインの RT-PCR 陽性)			
全体	イベント発現割合	29.0% (29/100 例)	42.3% (44/104 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	31.5% [0.3%, 53.4%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.54 [0.298, 0.966]	
	p 値 ^{b)}	0.0380	
12 歳以上 18 歳未満	イベント発現割合	13.3% (2/15 例)	45.5% (5/11 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	70.7% [-10.8%, 92.8%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.20 [0.015, 1.642]	
18 歳以上 50 歳未満	イベント発現割合	38.2% (21/55 例)	41.8% (23/55 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	8.7% [-44.5%, 42.6%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.86 [0.373, 1.976]	
50 歳以上	イベント発現割合	20.0% (6/30 例)	42.1% (16/38 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	52.5% [-1.4%, 79.1%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.35 [0.094, 1.152]	
SARS-CoV-2 による感染症の重症 化リスク因子 ^{c)} 有り	イベント発現割合	25.8% (8/31 例)	44.1% (15/34 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	41.5% [-15.4%, 71.6%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.45 [0.133, 1.412]	

a) $\{1 - (\text{カシリビマブ及びビムデビマブ併用投与群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

b) 投与群、年齢 (12 歳以上 50 歳未満、50 歳以上) 及び地域 (米国、米国以外) を共変量としたロジスティック回帰モデル。イベントを発現せずに中止した被験者に対しては多重代入法が適用された。

c) ベースライン時に、年齢 65 歳以上、BMI 35 kg/m² 以上、慢性腎臓病、糖尿病、免疫抑制疾患、免疫抑制療法を受けている、年齢 55 歳以上かつ心血管系疾患、高血圧、慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のいずれかを罹患している

無作為化後 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状が認められ、かつ症状発現が RT-PCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内¹⁹⁾ である被験者の割合について、症状の定義別の結果は表 14 のとおりであった。

¹⁹⁾ コホート B は、ベースライン時の RT-PCR 陽性を含む

表 14 無作為化後 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状が認められ、かつ症状発現が RT-PCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内である被験者の割合 (Seronegative mFAS、症状の定義別)

		カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群	プラセボ群
コホート A (ベースラインの RT-PCR 陰性)			
CDC 定義の症状 ^{a)}	イベント発現割合	0.8% (6/753 例)	6.1% (46/752 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{c)}	87.0% [70.4%, 94.3%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{d)}	0.12 [0.051, 0.286]	
Strict-term の症状 ^{b)}	イベント発現割合	0.3% (2/753 例)	2.9% (22/752 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{c)}	90.9% [65.4%, 97.6%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{d)}	0.09 [0.020, 0.370]	
コホート B (ベースラインの RT-PCR 陽性)			
CDC 定義の症状 ^{a)}	イベント発現割合	27.0% (27/100 例)	39.4% (41/104 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{c)}	31.5% [-1.7%, 54.4%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{d)}	0.54 [0.299, 0.989]	
Strict-term の症状 ^{b)}	イベント発現割合	10.0% (10/100 例)	19.2% (20/104 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{c)}	48.0% [-3.6%, 74.2%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{d)}	0.47 [0.207, 1.070]	

a) ①～③のいずれかに該当する場合。

①次の症状のうち 2 つ以上を有する (発熱又は熱感、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽頭痛、悪心、嘔吐、下痢、疲労、鼻閉、鼻汁)

②次の症状のうち少なくとも 1 つを有する (咳嗽、息切れ、呼吸困難、新規の嗅覚障害、新規の味覚障害)

③臨床又は画像所見に基づく肺炎又は急性呼吸窮迫症候群のいずれかを伴う重度の呼吸器疾患

b) ①～③のいずれかに該当する場合。

①38°C以上の発熱及び次のうち 1 つ以上の呼吸器症状 (咽頭痛、咳嗽、息切れ) を有する

②次のうち 2 つの呼吸器症状 (咽頭痛、咳嗽、息切れ) を有する

③1 つの呼吸器症状 (咽頭痛、咳嗽、息切れ) 及び 2 つ以上の非呼吸器症状 (悪寒、吐気、嘔吐、下痢、頭痛、結膜炎、筋肉痛、関節痛、味覚又は嗅覚障害、疲労感又は全身倦怠) を有する

c) $\{1 - (\text{カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

d) 投与群、年齢 (12 歳以上 50 歳未満、50 歳以上) 及び地域 (米国、米国以外) を共変量としたロジスティック回帰モデル。イベントを発現せずに中止した被験者に対しては多重代入法が適用された。

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²⁰⁾ した被験者 (Seronegative mFAS) は、コホート A において、カシリビマブ及びイムデビマブ投与群 0/753 例、プラセボ群 9/752 例、コホート B において、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 0/100 例、プラセボ群 6/104 例であった。

安全性について、コホート A において、有害事象及び副作用²¹⁾ は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 20.2% (265/1,311 例) 及び 4.3% (57/1,311 例)、プラセボ群 29.0% (379/1,306 例) 及び 2.5% (32/1,306 例)、コホート B において、有害事象及び副作用は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 33.5% (52/155 例) 及び 4.5% (7/155 例)、プラセボ群 48.1% (75/156 例) 及び 4.5% (7/156 例)、RT-PCR 結果未確定例において、有害事象及び副作用は、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 11.1% (3/27 例) 及び 3.7% (1/27 例)、プラセボ群 27.7% (13/47 例) 及び 2.1% (1/47 例) に認められた。コホート A 又は B のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 15 のとおりであった。

²⁰⁾ SARS-CoV-2 による感染症のために入院、Emergency room (ER) visit 又は Urgent care center visit した場合とされた。

²¹⁾ 治験責任医師等により治験薬との関連ありと評価された有害事象

表 15 コホート A 又は B のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象						副作用					
	コホート A		コホート B		RT-PCR 結果未確定例		コホート A		コホート B		RT-PCR 結果未確定例	
	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (1,311 例)	プラセボ群 (1,306 例)	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (155 例)	プラセボ群 (156 例)	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (27 例)	プラセボ群 (47 例)	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (1,311 例)	プラセボ群 (1,306 例)	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (155 例)	プラセボ群 (156 例)	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (27 例)	プラセボ群 (47 例)
全体	265 (20.2)	379 (29.0)	52 (33.5)	75 (48.1)	3 (11.1)	13 (27.7)	57 (4.3)	32 (2.5)	7 (4.5)	7 (4.5)	1 (3.7)	1 (2.1)
COVID-19 ^{a)}	15 (1.1)	112 (8.6)	34 (21.9)	49 (31.4)	1 (3.7)	7 (14.9)	0	2 (0.2)	0	2 (1.3)	0	1 (2.1)
無症候性 COVID-19 ^{b)}	54 (4.1)	108 (8.3)	7 (4.5)	12 (7.7)	0	4 (8.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
注射部位反応	55 (4.2)	19 (1.5)	6 (3.9)	1 (0.6)	0	0	53 (4.0)	17 (1.3)	6 (3.9)	1 (0.6)	0	0
頭痛	24 (1.8)	46 (3.5)	0	1 (0.6)	1 (3.7)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.6)	1 (3.7)	0

例数 (%), MedDRA ver 23.1

a) RT-PCR 陽性の前後 14 日以内に SARS-CoV-2 による感染症の症状 (Broad-term) が発現した場合と定義された。有効性評価期間である無作為化 29 日目までに有害事象として COVID-19 が報告されたが主要評価項目のイベントが発現したと判断されなかった症例はプラセボ群で 2 例 (コホート A 及び RT-PCR 未確定例各 1 例) であった。

b) SARS-CoV-2 による感染症の症状がないが RT-PCR 陽性の場合と定義された。なお、コホート B ではベースラインの感染が回復した後に発現した場合とされた。

死亡に至った有害事象は、コホート A のカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 2 例 (うっ血性心不全及び突然死各 1 例)、プラセボ群 2 例 (心停止及び銃創各 1 例) で認められ、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、コホート A のカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 10 例 [胃腸炎、肺炎、敗血症、軟部組織感染、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、上腹部痛、突然死、急性胆嚢炎、足関節部骨折、足骨折、脛骨骨折、再発子宮頸部癌、呼吸不全各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 15 例 [COVID-19 4 例、COVID-19 肺炎 2 例、肺炎、虫垂炎、陰嚢膿瘍、尿路感染、心停止、腹痛、銃創、乳癌、躁病、自殺念慮、本態性高血圧症各 1 例 (重複あり)]、コホート B のプラセボ群 4 例 (COVID-19 2 例、COVID-19 肺炎及び急性膵炎各 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。

中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与の有効性について、以下のように説明している。

家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者と同居する SARS-CoV-2 による感染症の症状がない被験者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブを併用皮下投与した海外第Ⅲ相試験 (COV-2069 試験) において、主要評価項目は Seronegative mFAS における無作為化後 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状

(Broad-term)²²⁾ が認められ、かつ症状発現が RT-PCR²³⁾ 陽性となった検体採取日から 14 日以内²⁴⁾ である被験者の割合と設定した。主要評価項目について、SARS-CoV-2 による感染症の症状として発熱、咳又は息切れのいずれかを示す頻度が約 70%と報告されているものの、その他にも多様な症状を発現することが報告されており、症状やその重症度にかかわらず症候性と判断されるすべての被験者を評価可能である Broad-term を用いたこと、SARS-CoV-2 曝露から症状発現までの期間が 2~14 日間であると報告されていることから、RT-PCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内に発現した症状を症状発現としたことは適切と考える。主要評価項目の結果は、表 16 のとおりであり、いずれのコホートにおいても、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群はプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められた。したがって、SARS-CoV-2 感染者と濃厚接触した未感染者（コホート A）及び無症候性の SARS-CoV-2 感染者（コホート B）に対する発症抑制効果が示されたと考える。

表 16 主要評価項目（コホート A 及びコホート B）（Seronegative mFAS）

		カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群	プラセボ群
コホート A (ベースラインの RT-PCR 陰性)	イベント発現割合	1.5% (11/753 例)	7.8% (59/752 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	81.4% [65.3%, 90.1%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.17 [0.090, 0.332]	
	p 値 ^{b)}	<0.0001	
コホート B (ベースラインの RT-PCR 陽性)	イベント発現割合	29.0% (29/100 例)	42.3% (44/104 例)
	リスク減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	31.5% [0.3%, 53.4%]	
	オッズ比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.54 [0.298, 0.966]	
	p 値 ^{b)}	0.0380	

a) $\{1 - (\text{カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合})\} \times 100$

b) 投与群、年齢（12 歳以上 50 歳未満、50 歳以上）及び地域（米国、米国以外）を共変量としたロジスティック回帰モデル。イベントを発現せずに中止した被験者に対しては多重代入法が適用された。

SARS-CoV-2 感染者と同居する日本人を対象とした臨床試験は実施していないが、国内外で SARS-CoV-2 による感染症の症状は同様であること、濃厚接触者における SARS-CoV-2 感染率及び SARS-CoV-2 による感染症の発症率は本邦及び米国において大きく異ならないと考えられること²⁵⁾、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-2069 試験成績に基づき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、海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）の実施時期に実施国²⁶⁾ 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/B.1.429 系統（Epsilon）であった。また、現在の本邦における主な SARS-CoV-2 の流行株である B.1.617.2 系統（Delta）を含めた主な変

²²⁾ 以下のいずれかの症状

38℃以上の発熱、熱感、喉の痛み、咳、息切れ/呼吸困難、寒気、吐気、嘔吐、下痢、頭痛、目の充血又は涙目、筋肉痛や関節痛等の体の痛み、味覚消失又は嗅覚消失、疲労感、食欲不振又は小食、錯乱、めまい、胸の圧迫感又は苦しさ、胸部痛、腹痛、発疹、くしゃみ、鼻汁、痰、その他。なお、Broad-term のうち、その他のみの症状を発現した被験者は、コホート A のプラセボ群で鼻閉 3 例及び軽度鼻閉 1 例、本剤群で篩骨洞圧迫感 1 例であり、コホート B では該当する被験者は認められなかった。

²³⁾ RT-PCR 検査に用いる鼻咽頭ぬぐい検体は、ベースライン（治験薬投与開始前）及び無作為化後 8、15、22、29 日目（±3 日）に採取することとされた。

²⁴⁾ コホート B は、ベースライン時の RT-PCR 陽性を含む

²⁵⁾ 米国：濃厚接触者における SARS-CoV-2 感染率は 0.45~38.2%、SARS-CoV-2 による感染症の発症率は 12~46.5%であったとの報告がある（Clin Infect Dis. 2020; 71: 1953-59 等）。また、海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）のプラセボ群において、濃厚接触者における無症状の RT-PCR 陰性者での SARS-CoV-2 感染率は 14.2%、SARS-CoV-2 による感染症の発症率は 7.8%、濃厚接触者における無症状の RT-PCR 陽性者での SARS-CoV-2 による感染症の発症率は 42.3%であった。日本：濃厚接触者における SARS-CoV-2 感染率は 10.6%、うち同居する家族では 14.2%、RT-PCR 検査時に何らかの症状を有していたのは 19.8%であったとの報告がある（国立感染症研究所：病原微生物検出情報 Vol.42 No.5. 2021 年 5 月発行）。

²⁶⁾ 米国及びブルーマニア。モルドバは情報が得られなかった。

異株について、*in vitro* における検討において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 [ロナプリーブ点滴静注セット 300 他特例承認に係る報告書 (令和 3 年 7 月 14 日付け)]。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験 (COV-2069 試験) の投与対象を踏まえ、SARS-CoV-2 感染者と濃厚接触した未感染者及び無症候性の SARS-CoV-2 感染者に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与による発症抑制効果が示されたとの申請者の説明は受入れ可能と考える。また、海外第Ⅲ相試験 (COV-2069 試験) に日本人は組み入れられていないものの、SARS-CoV-2 による感染症の症状や濃厚接触者における SARS-CoV-2 による感染症の発症率に国内外で大きな違いはないと考えられ、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)、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、日本人において一定の有効性は期待できると判断した。ただし、変異株に対する本剤の有効性については、引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.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投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (COV-2069 試験) における安全性の概要は表 17 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投与群において発現割合が高い傾向は認められず、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されたことから、安全性プロファイルは許容可能と考える。

表 17 海外第Ⅲ相試験 (COV-2069 試験) における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	コホート A (RT-PCR 陰性)		コホート B (RT-PCR 陽性)		RT-PCR 結果未確定例	
	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (1,311 例)	プラセボ群 (1,306 例)	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (155 例)	プラセボ群 (156 例)	カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群 (27 例)	プラセボ群 (47 例)
有害事象	265 (20.2)	379 (29.0)	52 (33.5)	75 (48.1)	3 (11.1)	13 (27.7)
副作用	57 (4.3)	32 (2.5)	7 (4.5)	7 (4.5)	1 (3.7)	1 (2.1)
重篤な有害事象	10 (0.8)	15 (1.1)	0	4 (2.6)	0	0
死亡に至った有害事象	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

なお、海外第Ⅱ相試験 (COV-20145 試験) において、グレード²⁷⁾ 2 以上の注入に伴う反応²⁸⁾ 又は過敏症、グレード 3 以上の注射部位反応は認められなかった。海外第Ⅲ相試験 (COV-2069 試験) において、グレード²⁷⁾ 3 以上の注射部位反応又は過敏症は認められなかった。

²⁷⁾ National cancer institute-common terminology criteria for adverse events (NCI-CTCAE) v5.0 (Division of Cancer Treatment and Diagnosis, 2020) のグレード分類が用いられた。

²⁸⁾ 静脈内投与群

12歳以上18歳未満における安全性について、海外第Ⅲ相試験（COV-2069試験）における有害事象及び副作用は、コホートAにおいて、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群17.8%（8/45例）及び8.9%（4/45例）、プラセボ群32.6%（14/43例）及び2.3%（1/43例）、コホートBにおいて、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群9.5%（2/21例）及び0例、プラセボ群47.1%（8/17例）及び0例、RT-PCR結果未確定例において、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群0/2例及び0例、プラセボ群50.0%（1/2例）及び0例であり、いずれの投与群においても重篤な有害事象、死亡に至った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。また、カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群において18歳以上と比較して12歳以上18歳未満で2%超の発現頻度であった有害事象は、コホートAの投与部位反応〔12歳以上18歳未満：カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群8.9%（4/45例）、プラセボ群2.3%（1/43例）、18歳以上：カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群4.0%（51/1,266例）、プラセボ群1.4%（18/1,263例）〕及びコホートBの嘔吐〔12歳以上18歳未満：カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群4.8%（1/21例）、プラセボ群0/17例、18歳以上：カシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群0/134例、プラセボ群0/139例〕であり、安全性のプロファイルは許容可能と考える。

日本人における安全性について、海外第Ⅲ相試験（COV-2069試験）に日本人被験者は含まれなかったものの、国内外でSARS-CoV-2による感染症の症状は同様であること、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、日本人と外国人の間でPKに明らかな差異は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）を対象とした国内第Ⅰ相試験（JV43180試験）において安全性の懸念は認められていないこと〔ロナプリーブ点滴静注セット300他特例承認に係る報告書（令和3年7月14日付け）〕等を踏まえると、COV-2069試験成績に基づき日本人に対する安全性について一定の評価は可能であり安全性は許容可能であると考えた。

また、本剤の本邦承認後の自発報告（データカットオフ：2021年9月29日）において、多く報告された有害事象は、発熱154件、注入に伴う反応35件、酸素飽和度低下37件、頭痛33件、発疹32件、悪心27件であり、情報不十分な症例を除き、その多くの転帰は回復又は軽快であった。また、死亡に至った有害事象は5件（死亡、疾患進行、COVID-19、心肺停止及び膵癌各1件）報告されており、COVID-19を除き報告者により本剤との因果関係は否定された。回復したが後遺症ありとされた有害事象は出血性脳梗塞1件であり報告者により本剤と因果関係は否定されなかったが、高血圧、心房細動及び肥満等の合併症を有していた。なお、米国Emergency Use Authorization以降の自発報告（データカットオフ：2021年9月29日）において、点滴静注時の有害事象は2,312件であり、50件以上に認められた事象は発熱133件、悪寒115件、悪心88件、呼吸困難86件、酸素飽和度低下64件、皮下投与時の有害事象は355件であり、10件以上報告された事象は発熱23件、蕁麻疹12件、悪心11件、そう痒症10件であった。以上より、報告された事象は主にSARS-CoV-2による感染症及び過敏症等に関連する事象であり、本邦承認時と承認後で安全性プロファイルに差異は認められていない。

以上より、カシリビマブ及びイムデビマブ併用皮下投与時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、皮下投与時に認められた注射部位反応について添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

カシリビマブ及びイムデビマブ併用の皮下投与時の安全性プロファイルは許容可能と考える。日本人にカシリビマブ及びイムデビマブを併用で皮下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、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) を対象とした国内第 I 相試験 (JV43180 試験) において安全性の懸念は認められていないこと [ロナプリーブ点滴静注セット 300 他特例承認に係る報告書 (令和 3 年 7 月 14 日付け)] 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。

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投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦において、SARS-CoV-2 による感染症の予防を効能・効果とするワクチンとしてコミナティ筋注、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注及びバキスゼブリア筋注が承認されており、他の感染症と同様に SARS-CoV-2 による感染症の予防においてもワクチン接種が最も重要である。しかしながら、ワクチン未接種者、ワクチン接種の効果が得られるまでの期間、免疫低下者、免疫不全者及び免疫抑制療法を受けている患者、ワクチンの効果が減弱する変異株の出現等においてはワクチン接種による十分な効果が得られない可能性があり、これらの状況等において本剤の投与が選択肢となると考える。また、ワクチン接種歴を有し、その効果が期待できる場合には海外第 III 相試験 (COV-2069 試験) と同様の有効性が得られない可能性があると考えられることから、本剤投与の適否についてはワクチン接種歴やワクチンの効果に影響する基礎疾患の有無等により慎重に検討し個別に判断される必要がある。

なお、海外第 III 相試験 (COV-2069 試験) では、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子の有無に関わらず組入れが可能であり全体集団で本剤の有効性が示されているが、米国 Emergency Use Authorization に係る米国 FDA との協議において、濃厚接触者における本剤投与はワクチン接種の代替手段であると人々に誤った認識をもたらすワクチン接種推進に悪影響を及ぼすとの理由から FACT SHEET において投与対象は重症化リスク因子を有する集団に限定することとなった。本邦においても、現時点においては本剤の流通量が限られていること²⁹⁾も勘案すると投与の必要性が高い者に本剤を遅滞なく投与できる状況とすることが望ましいと考えること、また、既承認の投与対象との整合性等も踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制における投与対象は SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する者に限定することが適切と考える。

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の併用投与は、SARS-CoV-2 感染者と濃厚接触した未感染者及び無症候性の SARS-CoV-2 感染者の発症抑制における新たな選択肢となると考える。ただし、感染症の予防はワクチン接種が基本であること、本邦において SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンが複数承認されており、比較的高い予防効果が示されていること、ワクチン接種歴を有する者においてワクチン接種の効果が期待できる場合には、海外第 III 相試験 (COV-2069 試験) において得られた有効性の結果が得られるかは不明であることを踏まえると、本剤による発症抑制

²⁹⁾ 「新型コロナウイルス感染症における中和抗体の医療機関への配分について (質疑応答集の修正)」 [令和 3 年 7 月 20 日付け (令和 3 年 10 月 1 日最終改正) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部] <https://www.mhlw.go.jp/content/000836895.pdf> (最終確認日 2021 年 10 月 21 日)

はワクチンの代替となるものではなく、ワクチン接種歴を有しない者又はワクチン接種歴を有する場合でワクチンの効果が不十分と考えられる者における発症抑制の選択肢になると考える。したがって、本剤投与の適否についてはワクチン接種歴やワクチンの効果に影響する基礎疾患の有無等により慎重に検討し個別に判断される必要がある。

また、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制における投与対象を重症化リスク因子を有する者に限定することについて、SARS-CoV-2 による感染症は、発症から 1 週間程度で回復する患者が多く（約 80%）、一部の患者では酸素投与や集中治療室での治療が必要となるが、重症化リスク因子を有する場合には有しない場合と比較して入院後に重症化する割合が高い傾向にあるとされていること（新型コロナウイルス感染症の診療の手引き第 5.3 版）、海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験、Seronegative mFAS）のプラセボ群において SARS-CoV-2 による感染症のために入院に至った被験者は全例が重症化リスク因子を有する被験者であったこと等も踏まえると、申請者の考えは理解可能と考える。なお、本剤の投与対象については、学会のガイドライン等も活用しつつ、臨床における混乱を避けるための適切な情報提供等の方策が取られる必要があると考える。

7.R.4 効能・効果について

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・効果は SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制³⁰⁾ とすることが適切と考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する用法・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。

非臨床試験結果等に基づく検討を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）の用法・用量をカシリビマブ及びイムデビマブ（各 600 mg）を併用で単回皮下投与することと設定し（6.R.2 参照）、12 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する有効性及び安全性が示された（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。また、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する単回静脈内投与での有効性を検討した臨床試験は実施していないが、本剤投与 6 日後まで（6.2.1 参照）及び本剤投与 28 日後〔ロナプリーブ点滴静注セット 300 他特例承認に係る報告書（令和 3 年 7 月 14 日付け）〕（6.2.2 参照）の平均血清中薬物濃度は単回皮下投与時よりも単回静脈内投与時で上回ることを踏まえると単回静脈内投与においても本剤の有効性は期待できること、臨床での状況に応じて投与方法を選択できるようにしておくことは重要と考えることから、用法・用量はカシリビマブ及びイムデビマブ（各 600 mg）を併用で単回皮下投与又は単回静脈内投与とすることが適切と考える。なお、海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）では 12 歳以上の小児が体重に関わらず組み入れられたが、体重 40 kg 未満の小児における情報は全体的に限られていること等を踏まえ、本申請の対象とする小児は初回承認時と同様に 12 歳以上かつ 40 kg 以上とした。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、皮下投与及び静脈内投与における安全性プロファイルに大きな差異が認められていないこと（7.1、7.R.2 参照）も踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対して、成人及び 12

³⁰⁾ 申請時の効能・効果は「SARS-CoV-2 による感染症及びその予防」であったが、申請者からの申し出により、「SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制」に変更された。

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としてそれぞれ 600 mg を併用により単回点滴静注又は単回皮下注射と設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 既承認の SARS-CoV-2 による感染症に対する投与経路に皮下投与を追加することについて

申請者は、既承認の SARS-CoV-2 による感染症に対する用法・用量であるカシリビマブ及びイムデビマブ（各 600 mg）併用の単回静脈内投与に、同用量の単回皮下投与を追加することについて、以下のよう説明している。

SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤単回皮下投与での有効性を検討した臨床試験は実施していないが、カシリビマブ及びイムデビマブ（各 600 mg）併用を単回皮下投与したときの投与 6 日後までの平均血清中薬物濃度の推移は、同用量の本剤を静脈内投与したときを下回り、投与直後においては目標血清中薬物濃度である 20 µg/mL を下回ったものの（6.2.1 参照）、投与 2 日後から 6 日後まで（6.2.1 参照）及び投与 28 日後 [ロナプリーブ点滴静注セット 300 他特例承認に係る報告書（令和 3 年 7 月 14 日付け）]（6.2.1、6.2.2 参照）の平均血清中薬物濃度は目標濃度を超過しており、ウイルス量のベースラインからの変化量の推移は投与経路に関わらず同様であったこと（7.1 参照）から、単回皮下投与においても本剤の有効性は期待できると考える。また、皮下投与は簡便で短時間での投与が可能であり、医療現場の負担軽減が期待できることや BMI 高値の場合には血管確保が困難な場合があること等を踏まえると、皮下投与が可能な状態としておくことは重要と考えることから、SARS-CoV-2 による感染症に対する用法・用量として、単回皮下投与を追加することは適切と考える。ただし、添付文書において、静脈内投与を原則とすることを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、皮下投与及び静脈内投与における安全性プロファイルに大きな差異が認められていないこと（7.1、7.R.2 参照）及び軽症～中等症 I の SARS-CoV-2 による感染症に対する治療選択肢が限られていること等も踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症に対する用法・用量としてカシリビマブ及びイムデビマブとしてそれぞれ 600 mg を併用により単回皮下注射を追加することは可能と判断した。ただし、SARS-CoV-2 による感染症に対する皮下投与での有効性を検討した臨床試験は実施されていないこと、ウイルス量と臨床的有効性の関連は不明であること、皮下投与では静脈内投与よりも目標血清中濃度に達するまでに時間を要すること等を踏まえると、患者の状態によりやむを得ない場合を除き、静脈内投与とすることが適切であり、添付文書において、原則として静脈内投与とすることを注意喚起する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）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、SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する日本人での投与経験がないこと、日本人における本剤の皮下投与の経験は限られていることを踏まえ、製造販売後に日本人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。また、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 18 に示す安全性検討事項を設定すること及び表 19 及び表 20 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 18 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 19 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（発症抑制：点滴静注、皮下注射、治療：皮下注射） ・一般使用成績調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供（発症抑制：点滴静注、皮下注射、治療：皮下注射）

表 20 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	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	中央登録方式又は連続調査方式
対象	SARS-CoV-2 による感染症の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	本剤投与開始から 7 日間
予定症例数	770 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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 総合評価

提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制における新たな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。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。なお、本申請は新投与経路医薬品及び新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 6 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 11 年 7 月 18 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制

（申請時より下線部変更）

[用法・用量]

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

[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
本剤の使用の成績に関する調査を行い、その結果を報告すること。
 - (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よう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。
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。

10. その他

10.1 販売名について

現在の販売名は「ロナプリーブ点滴静注セット300及び同点滴静注セット1332」であるが、本申請において、用法・用量における投与経路として、既承認である点滴静注に加えて皮下注射が追加されることとなるため、本申請が承認された後、販売名を「ロナプリーブ注射液セット300及び同注射液セット1332」とした製剤が速やかに供給されるよう、代替新規申請が行われる予定である。

10.2 COV-2069試験の目標被験者数の設定根拠について

COV-2069試験の目標被験者数の設定根拠の経緯は以下のとおりである。

<p>プロトコル（初版）（2020年6月16日）</p> <p>【有効性の評価項目】</p> <p>コホート A の主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為化後 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状（Strict-term）かつ RT-PCR 陽性が認められた被験者の割合 ・ 無作為化後 29 日目までに RT-PCR 陽性となった被験者の割合 <p>コホート B の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SARS-CoV-2 による感染症の症状（Strict-term）を発現した被験者の割合 <p>【目標例数】</p> <p>コホート A：1,700 例、コホート B：300 例</p> <p>【例数設定根拠】</p> <p>コホート A の両主要評価項目について共にカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群の発現割合を 5%、プラセボ群の発現割合を 10%と仮定し、有意水準両側 2.5%の下、検出力として約 90%を確保するために必要な被験者数として 2 群 1,368 例と算出し、10%の脱落及び試験全体の組入れ被験者の血清学的検査陽性割合を 10%と想定してコホート A の目標被験者数は 2 群 1,700 例と設定された。また、コホート A に 1,700 例を組み入れるために試験全体として 2,000 例の組入れが必要とされ、結果としてコホート B には 300 例が組み入れられる計画とされた。コホート B において 300 例が組み入れられた場合、群間の発現割合の比を 0.5 と仮定すると、有意水準両側 5%の下、95%を超える検出力を確保できる計画であった。</p>
<p>プロトコル第 4 版（2020年11月24日）</p> <p>【有効性の評価項目】</p> <p>コホート A の主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為化後 29 日目までに RT-PCR 陽性となった被験者の割合 <p>コホート B の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SARS-CoV-2 による感染症の症状（Strict-term）を発現した被験者の割合 <p>【目標例数】</p> <p>コホート A：1,980 例、コホート B：220 例</p> <p>【例数設定根拠】</p> <p>コホート A の主要評価項目についてカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群の発現割合を 5%、プラセボ群の発現割合を 10%と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力を少なくとも 90%を確保するために必要な被験者数として 2 群 1,248 例と算出し、10%の脱落及びベースライン時の試験全体の組入れ被験者の血清学的検査陽性割合を 30%と想定してコホート A の目標被験者数は 2 群 1,980 例と設定された。また、コホート A に 1,980 例を組み入れるために試験全体として 2,200 例の組入れが必要とされ、結果としてコホート B には 220 例が組み入れられる計画とされた。コホート B において 220 例が組み入れられた場合、群間の発現割合の比を 0.5 と仮定すると、有意水準両側 5%の下、95%を超える検出力を確保できる計画であった。</p>
<p>プロトコル第 5 版（2021年1月19日）</p> <p>【有効性の評価項目】</p> <p>コホート A の主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為化後 29 日目までに RT-PCR 陽性となった被験者の割合 <p>コホート B の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SARS-CoV-2 による感染症の症状（Strict-term）を発現した被験者の割合 <p>【目標例数】</p> <p>コホート A：3,150 例、コホート B：350 例</p> <p>【例数設定根拠】</p> <p>無作為化されコホート A に組み入れられた被験者において、試験開始から無作為化後 29 日目までに血清学的検査陰性の被験者において約 30 の RT-PCR 陽性イベントが発現するまでに無作為化された被験者のデータに基づいて、早期の有効・無効中止を目的としない中間解析が実施され、ワクチンの接種状況及び感染状況を考慮し試験全体の組入れ被験者数が再検討された。また、当該中間解析に用いたデータは本試験の有効性評価から除外する計画とされた。以上を踏まえ、コホート A 及びコホート B の目標被験者数及びその仮定にプロトコル改訂第 4 版から変更はないものの、試験全体の組入れ被験者数は 3,500 例（コホート A：3,150 例、コホート B：350 例）に変更された。</p>
<p>プロトコル第 6 版（2021年3月25日）</p> <p>【有効性の評価項目】</p> <p>コホート A 及び B の主要評価項目</p> <p>無作為化後 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状（Broad-term）が認められ、かつ症状発現が RT-PCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内である被験者の割合</p> <p>【目標例数】</p> <p>コホート A：3,150 例、コホート B：350 例</p> <p>【例数設定根拠】</p> <p>コホート A の主要評価項目についてカシリビマブ及びイムデビマブ併用投与群の発現割合を 5%、プラセボ群の発現割合を 10%と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力を少なくとも 90%を確保するために必要な被験者数として 2 群 1,248 例と算出し、10%の脱落及びベースライン時の試験全体の組入れ被験者の血清学的検査陽性割合を 30%と想定してコホート A の目標被験者数は 2 群 1,980 例と設定された。コホート B において 220 例が組み入れられた場合、200 例が血清学的検査陰性と想定され、200 例の目標被験者数の下、群間の発現割合の比を 0.5（オッズ比として 0.47）と仮定し、有意水準両側 5%の下、90%を超える検出力を確保できる計画であった。試験全体の組入れ被験者数はプロトコル改訂第 5 版から変更はなく 3,500 例（コホート A：3,150 例、コホート B：350 例）と設定された。</p>

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
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the serum concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the serum concentration-time curve up to the time of last measurable drug concentration	投与開始時から最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t day}	Area under the serum concentration-time curve up to t days	投与開始時から投与 t 日後までの血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C _{1 h}	Observed serum concentration 1 hour after dosing	投与 1 時間後の血清中濃度
C _{t day}	Observed serum concentration t days after dosing	投与 t 日後の血清中濃度
米国 CDC	Centers for disease control and prevention	米国疾病予防管理センター
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
EC ₉₉	99% effective concentration	99% 効果濃度
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	Intravenous	静脈内投与
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	Modified full analysis set	－ (該当なし)
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
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
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
SC	Subcutaneous	皮下投与
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
WHO	World health organization	世界保健機関
イムデビマブ	－ (該当なし)	イムデビマブ (遺伝子組換え)
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）
ロナプリーブ点滴静注セット 300 他	－（該当なし）	ロナプリーブ点滴静注セット 300、ロナプリーブ点滴静注セット 1332
COV-20145 試験	Study R10933-10987-COV-20145	R10933-10987-COV-20145 試験
COV-2069 試験	Study R10933-10987-COV-2069	R10933-10987-COV-2069 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