

注意-特例承認医薬品

2021年11月改訂（第2版）

市販直後調査

治療：IV 2021年7月～2022年1月  
発症抑制：IV、SC、治療：SC  
2021年11月～2022年5月

点滴静注：IV、皮下注射：SC、SARS-CoV-2による感染症：治療、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制：発症抑制  
日本標準商品分類番号 87625

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

カシリビマブ（遺伝子組換え）注／イムデビマブ（遺伝子組換え）注

**ロナプリーブ<sup>®</sup>注射液セット 300**

**ロナプリーブ<sup>®</sup>注射液セット 1332**

**RONAPREVE<sup>®</sup> Injection Set**

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 注意－特例承認医薬品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ロナプリーブ注射液セット 300：1 バイアル（2.5mL）中カシリビマブ（遺伝子組換え） 300mg、1 バイアル（2.5mL）中イムデビマブ（遺伝子組換え） 300mg ロナプリーブ注射液セット 1332：1 バイアル（11.1mL）中カシリビマブ（遺伝子組換え） 1332mg、1 バイアル（11.1mL）中イムデビマブ（遺伝子組換え） 1332mg
一般名	和名：カシリビマブ（遺伝子組換え）（JAN）、イムデビマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Casirivimab（Genetical Recombination）（JAN）、Imdevimab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年11月5日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2021年7月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.chugai-pharm.co.jp/">https://www.chugai-pharm.co.jp/</a>

本 I F は 2021 年 11 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

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

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

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

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

## 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果 .....	13
2. 製品の治療学的特性 .....	1	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	13
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	3. 用法及び用量 .....	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	15
6. RMP の概要 .....	3		
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名 .....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	34
2. 一般名 .....	4	2. 薬理作用 .....	34
3. 構造式又は示性式.....	5		
4. 分子式及び分子量.....	6	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	7	1. 血中濃度の推移.....	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	7	2. 薬物速度論的パラメータ .....	43
		3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	44
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		4. 吸収 .....	44
1. 物理化学的性質 .....	8	5. 分布 .....	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	6. 代謝.....	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	8	7. 排泄 .....	45
		8. トランスポーターに関する情報.....	46
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		9. 透析等による除去率.....	46
1. 剤形 .....	9	10. 特定の背景を有する患者 .....	46
2. 製剤の組成.....	9	11. その他 .....	46
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	10		
4. 力価 .....	10	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10	1. 警告内容とその理由.....	47
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	10	2. 禁忌内容とその理由.....	47
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	11	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	47
9. 溶出性.....	11	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	47
10. 容器・包装 .....	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	48
11. 別途提供される資材類 .....	11	7. 相互作用.....	49
12. その他 .....	12		

8. 副作用.....	49	2. その他の参考文献.....	57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	50		
10. 過量投与.....	50	XII. 参考資料	
11. 適用上の注意.....	51	1. 主な外国での発売状況.....	59
12. その他の注意.....	52	2. 海外における臨床支援情報.....	59
IX. 非臨床試験に関する項目		XIII. 備考	
1. 薬理試験.....	53	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	60
2. 毒性試験.....	53	2. その他の関連資料.....	60
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	55		
2. 有効期間.....	55		
3. 包装状態での貯法.....	55		
4. 取扱い上の注意.....	55		
5. 患者向け資材.....	55		
6. 同一成分・同効薬.....	55		
7. 国際誕生年月日.....	55		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	55		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容.....	56		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	56		
11. 再審査期間.....	56		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	56		
13. 各種コード.....	56		
14. 保険給付上の注意.....	56		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	57		

## 略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ABC	avidin-biotinylated enzyme complex	アビジン-ビオチン標識酵素複合体
ACE2	angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素2
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存細胞障害
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食能
ADE	antibody-dependent enhancement	抗体依存性増強
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AUC	area under the serum concentration-time	血清中濃度-時間曲線下面積
BALF	bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
BMI	body mass index	肥満度を表す体格指数
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
米国CDC	Centers for Disease Control and Prevention	アメリカ疾病予防管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルスにより引き起こされる感染症
DAB	3,3'-diaminobenzidine	ジアミノベンジジン
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%有効濃度
ELF	epithelial lining fluid	気道上皮被覆液
EUA	Emergency Use Authorization	緊急使用許可
Fab	fragment antigen binding	抗原結合フラグメント
FAS	full analysis set	すべてのランダム化された患者集団
FFU	focus forming unit	焦点形成ユニット
GEE	generalized estimation equation	一般化推定方程式
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試
gRNA	genomic RNA	ゲノムRNA
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC <sub>90</sub> concentration	90% inhibitory concentration	90%阻害濃度
IC <sub>99</sub> concentration	99% inhibitory concentration	99%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IN	Intranasal (ly)	鼻腔内
IT	Intratracheal (ly)	気管内
K <sub>D</sub>	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	medical dictionary for regulatory	ICH国際医薬用語集
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NP	nasopharyngeal	鼻咽頭
PFU	plaque-forming units	プラーク形成ユニット
RBD	receptor-binding domain	受容体結合ドメイン
REGN-COV2		カシリビマブ+イムデビマブ
RT-qPCR	quantitative reverse transcription	定量的RT-PCR
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2
sgRNA	subgenomic RNA	サブゲノムRNA

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
Sタンパク質	spike glycoprotein	スパイク糖タンパク質
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
VSV	vesicular stomatitis virus	水疱性口内炎ウイルス

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ロナプリーブ（以下、本剤）は、2019年12月に中華人民共和国で確認された SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）の世界的流行を受け、米国の Regeneron 社が創製した、完全ヒト IgG1 モノクローナル抗体である<sup>1)</sup>。

本剤は、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質（以下、S タンパク質）に対する中和抗体カシリビマブ及びイムデビマブ 2 種類を同時に投与する抗体カクテル療法であり、SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている。

海外では SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした複数の臨床試験が実施され、このうち、SARS-CoV-2 ウイルス検査陽性外来患者を対象とした海外第 I/II/III 相試験である COV-2067 試験の中間解析結果<sup>2)</sup>に基づき、米国においては、2020年11月21日に Emergency Use Authorization（緊急使用許可）が認められた。

2020年12月、中外製薬は本邦における販売・開発実施権に関する契約を Regeneron 社と共同で製造・開発を進めていた Roche 社と締結し、2021年3月から日本人成人被験者（SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者）を対象に、本剤の日本人での安全性・忍容性及び薬物動態を評価することを主目的とした JV43180 試験を実施した。

COV-2067 試験及び JV43180 試験の成績に基づき、2021年6月29日、中外製薬は「SARS-CoV-2 による感染症」を効能又は効果とした医薬品製造販売承認申請を行い、「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（医薬品医療機器等法）」に基づく特例承認制度により、本剤は 2021年7月19日に特例承認が認められた。

特例承認後、本剤は中外製薬から厚生労働省に提供され、厚生労働省に帰属のもと、「ロナプリーブ登録センター」を通じて、全国の対象医療機関に配分され、投与対象となる患者への治療に使用されている<sup>3)</sup>。

さらに、国内における感染拡大に対応するために医療提供体制の拡充が求められるなか、2021年10月11日には、海外で実施された COV-2069 試験及び COV-20145 試験の結果を基に、「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」と「単回皮下注射※」の医薬品製造販売承認申請を行い、2021年11月に、新たな「効能又は効果」・「用法及び用量」においても特例承認が認められた。

※ロナプリーブの承認された「用法及び用量に関連する注意」は以下の通りである。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

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

## 2. 製品の治療学的特性

- ・ SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制に有効な薬剤として、国内で初めて承認された抗体カクテル製剤である。  
（「V. 1. 効能又は効果、V. 2. 効能又は効果に関連する注意」参照）
- ・ SARS-CoV-2 ウイルスの S タンパク質に対してそれぞれ異なる部位を認識する 2 種類の中和抗体を同時に投与することで、ウイルスの宿主細胞への侵入を阻害し、ウイルスの増殖を抑制すると考えられる。  
（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照）
- ・ 1 回の点滴静脈注射又は皮下注射により、投与を行うことが可能である。  
（「V. 3. 用法及び用量」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」参照）
- ・ 主な変異株であるアルファ株 (B.1.1.7 系統)、ベータ株 (B.1.351 系統)、ガンマ株 (P.1 系統)、デルタ株 (B.1.617.2、AY.1、AY.2 及び AY.3 系統) などの S タンパク質の全配列又はその主要

変異に対して、中和活性を保持していると考えられた (*in vitro*)。

※5.効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

- 5.4 本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[7.3、18.2 参照]  
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照)

#### <SARS-CoV-2 による感染症>

- ・投与 29 日目までに認められた SARS-CoV-2 による感染症での入院又は理由を問わない死亡の割合は、本剤 1200mg 群 1.0% (7/736 例)、プラセボ群 3.2% (24/748 例) であり、有意な差があることが検証された (地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $P=0.0024$ 、両側有意水準 0.01)。リスク減少率は 70.4% (95%CI : 31.6%、87.1%) であった (海外データ)。  
(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験、COV-2067 試験 海外第 I / II / III 相試験 (第 III 相パート)」参照)
- ・本剤 1200mg 群は、SARS-CoV-2 による感染症の症状消失までの期間を短縮した (地域を層別因子とした層別 log-rank 検定、 $P<0.0001$ )。当該期間の中央値は、プラセボ群 14.0 日 (95% CI : 13.0、16.0)、本剤 1200mg 群 10.0 日 (95%CI : 9.0、12.0) であった (海外データ)。  
(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験、COV-2067 試験 海外第 I / II / III 相試験 (第 III 相パート)」参照)

#### <SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制>

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とした COV-2069 試験コホート A 及びコホート B において、SARS-CoV-2 による感染症の発症リスクの低下を確認した。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験、COV-2069 試験 海外第 III 相試験」参照)

・重大な副作用として、重篤な過敏症、infusion reaction あらわれることがある。また、主な副作用として注射部位反応が報告されている。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照)

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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



5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1.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	なし	なし
1.2.有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>
(1) 個別症例の収集・評価
(2) 研究報告：文献収集及び評価
(3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価
(4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>
・市販直後調査（治療：IV）
・市販直後調査（発症抑制：IV、SC、治療：SC）
・一般使用成績調査
<b>3.有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
なし

<b>4. リスク最小化計画の概要</b>
<b>通常のリスク最小化活動</b>
・添付文書の作成（改訂）
<b>追加のリスク最小化活動</b>
・市販直後調査による情報提供（治療：IV）
・市販直後調査による情報提供（発症抑制：IV、SC、治療：SC）

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

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ロナプリーブ®注射液セット 300

ロナプリーブ®注射液セット 1332

#### (2) 洋名

RONAPREVE® Injection Set 300

RONAPREVE® Injection Set 1332

#### (3) 名称の由来

a rePRiEVE from coRONA に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

カシリビマブ (遺伝子組換え) (JAN)

イムデビマブ (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Casirivimab (Genetical Recombination) (JAN)

Imdevimab (Genetical Recombination) (JAN)

#### (3) ステム

抗ウイルスモノクローナル抗体 : -vimab

### 3. 構造式又は示性式

[カシリビマブ]

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

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

#### L 鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCQASQDIT NYLNWYQQKP GKAPKLLIYA
      |
      |-----|
      |
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTFTISGLQP EDIATYYCQQ YDNLPLTFGG
      |
      |-----|
      |
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
      |
      |-----|
      |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |
      |-----|
      |
LSSPVTKSFN RGECL
  
```

#### H 鎖

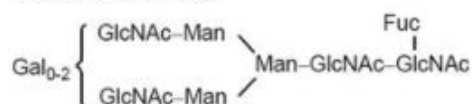
```

QVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMSWIRQA PGKGLEWVSY
      |
      |-----|
      |
ITYSGSTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR
      |
      |-----|
      |
GTTMVPFDYW GQGLTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
      |
      |-----|
      |
DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
      |
      |-----|
      |
YICNVNHNKPS NTKVDKKEP KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKE
      |
      |-----|
      |
KDTLMISRTP EIVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
      |
      |-----|
      |
STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
      |
      |-----|
      |
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
      |
      |-----|
      |
LDSGDSEFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSQSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
  
```

H 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N300 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K450 : 部分的プロセッシング

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

主な糖鎖の推定構造



C<sub>645</sub>H<sub>997</sub>N<sub>170</sub>O<sub>202</sub>S<sub>44</sub> (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C<sub>220</sub>H<sub>340</sub>N<sub>58</sub>O<sub>67</sub>S<sub>16</sub>

L 鎖 C<sub>102</sub>H<sub>150</sub>N<sub>27</sub>O<sub>33</sub>S<sub>6</sub>

[イムデビマブ]

アミノ酸残基 216 個の L 鎖 2 本とアミノ酸残基 450 個の H 鎖 2 本からなる糖タンパク質  
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

```

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI
                                |
                                |
                                |
YDVSKRPSGV 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 KSCDKHTTCP PCPAPPELLGG PSVFLFPPKPE
                                |
                                |
                                |
KDTLMISRTP EYTCVVVDVSD HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
                                |
                                |
                                |
STYRVVSVLT VLHQDWLNGL EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
                                |
                                |
                                |
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTLC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
                                |
                                |
                                |
LDSGDSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
    
```

L 鎖 Q1, H 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N300 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K450 : 部分的プロセッシング  
L 鎖 C215 - H 鎖 C223, H 鎖 C229 - H 鎖 C229, H 鎖 C232 - H 鎖 C232 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C<sub>6190</sub>H<sub>9882</sub>N<sub>1694</sub>O<sub>2018</sub>S<sub>42</sub> (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C<sub>2201</sub>H<sub>3307</sub>N<sub>581</sub>O<sub>676</sub>S<sub>15</sub>

L 鎖 C<sub>997</sub>H<sub>1548</sub>N<sub>260</sub>O<sub>333</sub>S<sub>6</sub>

4. 分子式及び分子量

[カシリビマブ] 分子式 : C<sub>6454</sub>H<sub>9976</sub>N<sub>1704</sub>O<sub>2024</sub>S<sub>44</sub>, 分子量 : 約 148,000

[イムデビマブ] 分子式：C<sub>6396</sub>H<sub>9882</sub>N<sub>1694</sub>O<sub>2018</sub>S<sub>42</sub>、分子量：約 147,000

## 5. 化学名（命名法）又は本質

[カシリビマブ]

カシリビマブは、遺伝子組換え抗 SARS-CoV-2 S 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（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

[イムデビマブ]

イムデビマブは、遺伝子組換え抗 SARS-CoV-2 S 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（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\lambda$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

REGN-COV2

REGN10933（カシリビマブ）、REGN10987（イムデビマブ）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

カシリビマブ：無色～帯褐黄色の液

イムデビマブ：無色～帯褐黄色の液

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

カシリビマブ：pH：5.7～6.3

イムデビマブ：pH：5.7～6.3

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>4)</sup>

##### カシリビマブ

	保存条件	結果
光安定性試験	総照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	分解物の増加がみられた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

##### イムデビマブ

	保存条件	結果
光安定性試験	総照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	分解物の増加がみられた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### カシリビマブ

確認試験法：ペプチドマップ

定量法：タンパク質含量

##### イムデビマブ

確認試験法：ペプチドマップ

定量法：タンパク質含量

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

#### (2) 製剤の外観及び性状

カシリビマブ製剤

無色～帯褐黄色の液

イムデビマブ製剤

無色～帯褐黄色の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

カシリビマブ製剤

pH：5.7～6.3

浸透圧比：1.0～1.5（生理食塩液に対する比）

イムデビマブ製剤

pH：5.7～6.3

浸透圧比：1.0～1.5（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

注射剤の容器内の特殊な気体の有無：なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

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

注 1) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注 2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解物等

6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>4)</sup>

カシリビマブ製剤 300mg/1332mg

	保存条件	保存形態	結果
光安定性試験	総照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	ガラスバイアル	分解物の増加がみられた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

※：安定性試験継続中

イムデビマブ製剤 300mg/1332mg

	保存条件	保存形態	結果
光安定性試験	総照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	ガラスバイアル	分解物の増加がみられた。

測定項目：性状、pH、純度試験、定量法等

※：安定性試験継続中

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

【14. 適用上の注意（抜粋）】

14.1 薬剤調製時の注意

＜用法共通＞

14.1.1 調製前に約 20 分間室温に放置しておくこと。

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

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

＜点滴静注＞

14.1.4 表 14-1 を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製



剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩液の点滴バッグに全量を投入すること。  
14.1.5 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。

〈皮下注射〉

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

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

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

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 【14. 適用上の注意（抜粋）】

#### 14.2 薬剤投与時の注意

〈点滴静注〉

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

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### （1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### （2）包装

〈ロナプリーブ注射液セット 300〉

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

〈ロナプリーブ注射液セット 1332〉

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

### （3）予備容量

該当しない

### （4）容器の材質

瓶：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：プラスチック、アルミニウム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他  
該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈SARS-CoV-2 による感染症〉

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

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

##### 〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

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

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

##### 〈効能共通〉

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

#### 〈解説〉

5.1 外来患者を対象とした本剤の海外第 I/II/III 相試験 (COV-2067 試験) の対象は SARS-CoV-2 感染症の重症化リスク因子を有する患者であったことから設定した。

本試験では、以下の因子のうち少なくとも一つ有する患者を、重症化リスク因子を有する患者と定義している。

50 歳以上、肥満 (BMI 30kg/m<sup>2</sup> 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

また、選択基準として「酸素飽和度が 93% 以上 (空気呼吸下) であること」という項目が設定されており、本剤投与時には一定の酸素飽和度を保持している患者への投与が原則であると考え、「臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。」を設定した。

5.2 入院患者を対象とした本剤の海外第 I/II/III 相試験 (COV-2066 試験) において、本剤投与によるベネフィット・リスクバランス評価結果及び潜在的な安全性シグナルに基づき、高流量酸素療法患者及び人工呼吸器装着患者の登録が中止された。COV-2067 試験においては、これらの患者は対象から除外されている。

5.3 SARS-CoV-2 感染症の発症抑制に対する臨床試験 (COV-2069 試験) では、SARS-CoV-2 検査結果が陽性、陰性いずれの結果においても有効性が確認された。ワクチン未接種者や免疫低下/免疫不全患者のような集団やワクチンの効果を減弱する変異株の出現した状況等では、ワクチンによるベネフィットが十分に得られない可能性があることを踏まえ、このような集団、状況及び重症化リスクを有する集団での SARS-CoV-2 感染及び症候性疾患発症を未然に防ぐことを目的として設定した。

5.4 本剤に耐性を持つ SARS-CoV-2 変異株の発生により、本剤の有効性が期待できない可能性が

ある。本剤の投与を検討する際には、本邦における変異株の最新の流行状況、本剤に対する耐性獲得の有無などの最新情報を確認すること。（本剤の非臨床薬理試験における変異株に対する効果については、「VI. 2. (2) 1) ③変異株に対する抗体耐性プロファイル」参照）

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

SARS-CoV-2による感染症に対するCOV-2067試験開始時の本剤の用法及び用量は、単回点滴静注、本剤2400mg（カシリビマブ及びイムデビマブ各1200mg）及び本剤8000mg（各4000mg）であった。第I/II相において本剤2400mg群と本剤8000mg群の有効性及び安全性の結果に差がなかったことから、第III相は途中で本剤8000mg群を中止し、本剤1200mg（各600mg）群を追加設定した。本剤1200mg群においても同様に有効性・安全性プロファイルが示されたことから、用法及び用量はカシリビマブ及びイムデビマブ各600mg併用、単回点滴静注と設定された。

SARS-CoV-2による感染症の発症抑制に対する本剤の海外第III相試験（COV-2069試験）において、本剤1200mg（各600mg）単回皮下注射群の有効性・安全性が示されたことから、臨床用量として本剤1200mgが選択された。

また、無症状陽性者及び重症化リスク因子を持たないSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした本剤の海外第II相試験（COV-20145試験）において投与7日目までのウイルス減少量は、本剤群のいずれの用法（点滴静注、皮下注射）、用量も同様であったこと、COV-2067試験（単回点滴静注時）及びCOV-2069試験（単回皮下注射時）の薬物動態の結果より、投与28日後（Day29）の平均血清中カシリビマブ及びイムデビマブ濃度も単回点滴静注時の方が単回皮下注射時に比べ、高い値を示したことから、発症抑制効果は点滴静注時においても、皮下注射時と同様の効果が期待できることから設定した。

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、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。」である。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b> 〈SARS-CoV-2による感染症〉</p> <p>7.1 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1 参照]</p> <p>7.2 点滴静注により投与すること。点滴静注による投与が実施できずやむを得ない場合にのみ皮下注射による投与を検討すること。臨床試験において皮下注射による投与時の有効性は確認されていない。</p> <p>〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉</p> <p>7.3 本剤の投与が適切と判断された後に速やかに投与すること。[5.3、5.4 参照]</p> <p>7.4 投与後30日目以降の有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.2 参照]</p>
---

〈解説〉

7.1 SARS-CoV-2感染症に対する臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照

7.2 承認までの臨床試験において、COV-2067試験（単回点滴静注時）及びCOV-2069試験（単

回皮下注射時)の薬物動態の結果より、投与29日目の平均血清中カシリビマブ及びイムデビマブ濃度は単回点滴静注時の方が単回皮下注射時に比べ高い値を示したことから設定した。

- 7.3 SARS-CoV-2 感染症の発症抑制に対する臨床試験 (COV-2069 試験) では、SARS-CoV-2 検査結果が陽性、陰性いずれの結果においても有効性が確認された。ワクチン未接種者や免疫低下/免疫不全患者のような集団やワクチンの効果を減弱する変異株の出現した状況等では、ワクチンによるベネフィットが十分に得られない可能性があり、そのような集団、状況において SARS-CoV-2 感染及び症候性疾患発症を未然に防ぐことを目的として設定した。
- 7.4 COV-2069 試験コホート A 及び B の主要評価期間は投与後 29 日目までであり、投与後 30 日目に降に投与した患者での有効性は検証されていない。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ (点滴静注) <sup>5)</sup>

試験 (試験番号)	試験デザイン	対象	投与群 <sup>*</sup>	評価項目	資料区分
国内第 I 相 (JV43180 試験)	二重盲検、 ランダム化、 プラセボ対照	日本人成人被験者 (SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者)	単回点滴静注 コホート 本剤 2400mg 群、 8000mg 群、 プラセボ群  単回皮下注射 コホート 本剤 1200mg 群、 プラセボ群	安全性、 忍容性、 薬物動態	評価資料
海外第 I / II / III 相 (COV-2067 試験)	二重盲検、 ランダム化、 プラセボ対照	[第 I / II 相] SARS-CoV-2 検査陽性成人外来患者 [第 III 相] 18 歳以上の SARS-CoV-2 検査陽性外来患者	[第 I / II 相] 単回点滴静注 本剤 2400mg 群、 8000mg 群、 プラセボ群  [第 III 相] 単回点滴静注 本剤 1200mg 群、 2400mg 群、 プラセボ群	[第 I 相] 安全性、 忍容性、 ウイルス学的有効性  [第 II 相] ウイルス学的有効性  [第 III 相] 臨床の有効性	評価資料

### 臨床データパッケージ (皮下注射) <sup>6)</sup>

試験 (試験番号)	試験デザイン	対象	投与群 <sup>*</sup>	評価項目	資料区分
国内第 I 相 (JV43180 試験)	二重盲検、 ランダム化、 プラセボ対照	日本人成人被験者 (SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者)	単回点滴静注 コホート 本剤 2400mg 群、 8000mg 群、 プラセボ群  単回皮下注射	安全性、 忍容性、 薬物動態	評価資料

試験 (試験番号)	試験デザイン	対象	投与群※	評価項目	資料区分
			コホート 本剤 1200mg 群、 プラセボ群		
海外第Ⅲ相 (COV-2069 試験)	二重盲検、 ランダム化、 プラセボ対照	[コホート A] SARS-CoV-2 感染者と同居する SARS-CoV-2 陰性の成人及び 12 歳以上の小児	単回皮下注射 本剤 1200mg 群、 プラセボ群	[コホート A] 症候性 SARS-CoV-2 感染抑制 効果、安全性	評価資料
		[コホート B] SARS-CoV-2 感染者と同居する 無症状 SARS-CoV-2 陽性の成人及び 12 歳以上の小児		[コホート B] SARS-CoV-2 による感染症の発 現抑制効果	評価資料
海外第Ⅱ相 (COV-20145 試験)	二重盲検、 ランダム化、 プラセボ対照	18 歳以上の無 症状 SARS-CoV-2 陽性患者 又は重症化リスク因子を持たない SARS-CoV-2 による感染症患者	単回点滴静注 本剤 2400mg 群、 1200mg 群、 600mg 群、 300mg 群、 プラセボ群  単回皮下注射 本剤 1200mg 群、 600mg 群、 プラセボ群	ウイルス学的有効性	評価資料

※本剤の承認された効能又は効果は、「SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制」であり、用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

## (2) 臨床薬理試験

### JV43180 試験<sup>7)</sup>

目的：本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。

試験デザイン：第Ⅰ相、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検群間比較試験

対象：日本人成人志願者 22 例

試験方法：

–単回点滴静注コホートでは、本剤 2400mg 群、本剤 8000mg 群又はプラセボ群に 3 : 3 : 1 に割り付け、本剤 2400mg（カシリビマブ及びイムデビマブ各 1200mg）、本剤 8000mg（各 4000mg）又はプラセボ溶液を単回点滴静注した。単回皮下注射コホートでは、本剤 1200mg 群又はプラセボ群に 3 : 1 に割り付け、本剤 1200mg（各 600mg）又はプラセボ溶液を単回皮下注射した。

主要評価項目：安全性及び忍容性、薬物動態（血清中カシリビマブ及びイムデビマブ濃度及び PK パラメータ）

副次評価項目：カシリビマブ及びイムデビマブに対する抗薬物抗体（ADA）の発現頻度

試験結果：

薬物動態；「VII. 1. (2) 1) 日本人成人被験者を対象とした単回投与試験 (JV43180 試験)」参照

安全性；ランダム化され治験薬が投与された 22 例 (点滴静注：本剤 2400mg 群 6 例、本剤 8000mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例、皮下注射：本剤 1200mg 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 29 日目までにおいて、有害事象は本剤 1200mg 群 (皮下注射) 2/6 例 (扁桃炎及びび瘡各 1 例)、プラセボ群 (皮下注射) 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投与中止に至った有害事象は認められなかった。点滴静注コホートでは有害事象は認められなかった。

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、カシリピマブ (遺伝子組換え) 及びイムデピマブ (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。」である。

COV-20145 試験 海外第 II 相試験 (外国人データ)<sup>8)</sup>

目的：18 歳以上の無症状 SARS-CoV-2 陽性患者又は重症化リスク因子を持たない SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、本剤の用量反応性を評価することを目的として、複数の用量の本剤を単回点滴静注及び皮下注射したときのウイルス学的有効性をプラセボと比較する

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照

対象：18 歳以上の無症状 SARS-CoV-2 陽性患者又は重症化リスク因子を持たない SARS-CoV-2 による感染症患者

主な選択基準・除外基準

<p>選択基準</p>	<p>1. SARS-CoV-2 陽性 (ランダム化前 72 時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又は RT-PCR 検査等により確認)</p> <p>2. 酸素飽和度が 93%以上 (室内気)</p> <p>3. 低リスク症候性患者：ランダム化の 7 日以内に発症し、SARS-CoV-2 による感染症と一致する症状 (治験責任医師の判断による) を有し、以下の 8 つの基準のすべてを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 50 歳以下</li> <li>・ 肥満なし (BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上を肥満と定義)</li> <li>・ 心血管疾患、高血圧がない</li> <li>・ 慢性肺疾患、喘息がない</li> <li>・ 1 型又は 2 型糖尿病でない</li> <li>・ 透析の有無にかかわらず、慢性腎障害がない</li> <li>・ 慢性肝疾患がない</li> <li>・ 妊娠していない</li> </ul> <p>又は</p> <p>無症候性患者：ランダム化の 2 ヶ月未満のいずれかの時点で SARS-CoV-2 による感染症と一致する症状 (治験責任医師の判断による) が認められない</p>
<p>除外基準</p>	<p>1. ランダム化の前に SARS-CoV-2 による感染症により入院した患者又はランダム化時点で入院中 (理由を問わず) の患者</p> <p>2. 血清学的検査により SARS-CoV-2 抗体陽性であることが判明している患者</p> <p>3. ランダム化前の 72 時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又は RT-PCR 検査等により SARS-CoV-2 陽性である患者</p> <p>4. 治験責任医師の評価に基づき、免疫抑制状態である</p> <p>5. 既承認、緊急使用許可の SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンをランダム化前に接種した若しくはランダム化時に接種した、又は治験薬投与後から米国 CDC ガイダンスで明記された期間内若しくは治験薬投与後 22 日以内に接種予定の患者</p>

投与方法：

本剤 300mg (カシリビマブ及びビムデビマブ各 150mg)、600mg (各 300mg)、1200mg (各 600mg)、2400mg (各 1200mg) 又はプラセボ溶液を単回点滴静注、もしくは本剤 600mg (各 300mg)、1200mg (各 600mg) 又はプラセボ溶液を単回皮下注射

主要評価項目：ベースラインウイルス量の投与 1 日目から 7 日目までの時間加重平均変化 (鼻咽頭スワブサンプル中ウイルス量を RT-qPCR で測定)

解析計画：

●解析対象集団の定義

セロネガティブ mFAS 集団 507 例 (本剤 300mg 点滴静注群 80 例、本剤 600mg 点滴静注群 68 例、本剤 1200mg 点滴静注群 72 例、本剤 2400mg 点滴静注群 62 例、プラセボ点滴静注群 37 例、本剤 600mg 皮下注射群 75 例、本剤 1200mg 皮下注射群 73 例、プラセボ皮下注射群 40 例)：ランダム化時の鼻咽頭スワブを検体とした中央測定 RT-qPCR 検査で、SARS-CoV-2 陽性であったランダム化された患者のうち、ベースライン時の血清中抗 SARS-CoV-2 抗体量 (セロステータス) がセロネガティブな集団

安全性解析対象集団 803 例 (本剤 300mg 点滴静注群 115 例、本剤 600mg 点滴静注群 114 例、本剤 1200mg 点滴静注群 116 例、本剤 2400mg 点滴静注群 115 例、プラセボ点滴静注群 57 例、本剤 600mg 皮下注射群 114 例、本剤 1200mg 皮下注射群 114 例、プラセボ皮下注射群 58 例)：ランダム化された患者のうち、治験薬を投与された患者

<有効性>

ウイルス学的有効性はセロネガティブ mFAS 集団で解析した。主要評価項目の解析は、治療群を固定効果、ベースラインのウイルス量とベースラインと治療群の相互作用を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) モデルにより実施した。なお、プラセボ点滴静注群とプラセボ皮下注射群は併合し、プラセボ群として解析を実施した。

本剤群とプラセボ群とのウイルス量の時間加重平均変化について、全体として有意水準両側  $\alpha=0.05$  となるよう比較するために、6 段階 (本剤 2400mg 点滴静注群 vs プラセボ群、本剤 1200mg 点滴静注群 vs プラセボ群、本剤 1200mg 皮下注射群 vs プラセボ群、本剤 600mg 点滴静注群 vs プラセボ群、本剤 600mg 皮下注射群 vs プラセボ群、本剤 300mg 点滴静注群 vs プラセボ群) の階層的仮説検定を行った。仮説検定は両側  $\alpha=0.05$  で実施し、検定結果が有意でない場合は、その段階で検定を終了することとした。

<安全性>

本試験では以下の事前に規定した有害事象<sup>※1</sup>のみを収集した。

- ・試験治療下で発現したすべての有害事象 (投与 29 日目まで)
- ・試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象<sup>※2</sup> (infusion reaction、注射部位反応、過敏症反応)
- ・試験治療下で発現した SARS-CoV-2 による感染症との関連を問わない入院又は救急外来受診を要する有害事象 (投与 169 日目まで)
- ・試験治療下で発現したグレード 3 又は 4 の有害事象 (投与 30 日目から 169 日目まで)
- ・試験治療下で発現した重篤な有害事象 (投与 169 日目まで)

※1 有害事象のグレードは NCI-CTCAE ver. 5.0 に準拠

※2 試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象を以下のように定義した。

- ・グレード 2 以上の注入に伴う反応 (投与 4 日目まで)
- ・グレード 3 以上の注射部位反応 (投与 4 日目まで)
- ・グレード 2 以上の過敏症反応 (投与 29 日目まで)

試験結果：

承認外の用法及び用量のため、有効性については本剤 2400mg 点滴静注群、本剤 600mg 点滴静注群、本剤 300mg 点滴静注群、本剤 600mg 皮下注射群を削除している。

安全性については一部、本剤 2400mg 点滴静注群、本剤 600mg 点滴静注群、本剤 300mg 点



点滴静注群、本剤 600mg 皮下注射群の結果も掲載している。

有効性（セロネガティブ mFAS 集団）；

主要評価項目；投与 1 日目から 7 日目までのウイルス量の時間加重平均変化

ウイルス減少量の最小二乗平均の差は、本剤 1200mg 点滴静注群とプラセボ群の比較では  $-0.56 \log_{10} \text{copies/mL}$  (95%CI :  $-0.89, -0.24$ ) (P=0.00077 [ベースラインのウイルス量とベースラインと治療群の交互作用を共変量にした ANCOVA])、本剤 1200mg 皮下注射群とプラセボ群の比較では  $-0.56 \log_{10} \text{copies/mL}$  (95%CI :  $-0.87, -0.24$ ) (P=0.0007 [ベースラインのウイルス量とベースラインと治療群の交互作用を共変量にした ANCOVA]) であり、いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた。

#### 投与 1 日目から 7 日目までのウイルス量の時間加重平均変化

各用法・用量群（例数）対 プラセボ群（例数） （セロネガティブ mFAS <sup>※</sup> 集団）	ウイルス減少量の差 (log <sub>10</sub> copies/mL)
本剤 1200mg 点滴静注群 (n=67) 対 プラセボ群 (n=74)	-0.56 (95%CI : $-0.89, -0.24$ ) (P=0.0007)
本剤 1200mg 皮下注射群 (n=71) 対 プラセボ群 (n=74)	-0.56 (95%CI : $-0.87, -0.24$ ) (P=0.0007)

※セロネガティブ mFAS：ベースライン時の鼻咽頭スワブ検体を用いた SARS-CoV-2 の RT-qPCR 検査結果が陽性、かつ血清中抗 SARS-CoV-2 抗体検査が陰性であった集団

安全性；

有害事象（安全性解析対象集団）；本試験では、事前に規定した試験治療下で発現した有害事象のみを収集した。試験治療下で発現した有害事象の発現割合は、本剤 300mg 点滴静注群 8.7% (10/115 例)、本剤 600mg 点滴静注群 14.0% (16/114 例)、本剤 1200mg 点滴静注群 19.0% (22/116 例)、本剤 2400mg 点滴静注群 7.8% (9/115 例)、プラセボ点滴静注群 17.5% (10/57 例)、本剤 600mg 皮下注射群 4.4% (5/114 例)、本剤 1200mg 皮下注射群 10.5% (12/114 例)、プラセボ皮下注射群 10.3% (6/58 例) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤 1200mg 点滴静注群 0.9% (1/116 例)、本剤 2400mg 点滴静注群 0.9% (1/115 例) であり、いずれも自然流産で、本剤との因果関係は否定された。皮下注射では重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 2400mg 点滴静注群の 1 例（グレード 1 の注入に伴う反応）に認められた。

本試験では死亡例は認められなかった。

点滴静注投与、皮下注射ともに、特に注目すべき有害事象として定義したグレード 2 以上の注入に伴う反応、グレード 3 以上の注射部位反応、グレード 2 以上の過敏症反応の発現は認められなかった。SARS-CoV-2 による感染症との関連を問わない、入院又は救急外来受診を要する有害事象は、本剤 600mg 点滴静注群で 1 例、本剤 1200mg 点滴静注群で 2 例、プラセボ点滴静注群で 1 例、本剤 1200mg 皮下注射群で 1 例認められた。発現した事象は、本剤 600mg 点滴静注群は憩室炎、本剤 1200mg 点滴静注群は COVID-19 2 例、プラセボ点滴静注群は錯乱状態、幻覚、本剤 1200mg 皮下注射群は深部静脈血栓症で、いずれも本剤との因果関係は否定された。

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

### (3) 用量反応探索試験

<SARS-CoV-2 による感染症>

COV-2067 試験 海外第 I/II/III 相試験 (第 I/II 相パート) (外国人データ) <sup>9-11)</sup>

目的:

[第 I 相] 本剤の安全性、忍容性をプラセボと比較すること及びウイルス学的有効性をプラセボと比較する

[第 II 相] 本剤のウイルス学的有効性をプラセボと比較する

試験デザイン: 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照

対象: SARS-CoV-2 検査陽性成人外来患者 (第 I 相: SARS-CoV-2 による感染症の症状を有する患者、第 II 相: SARS-CoV-2 による感染症の症状を有する患者と無症状の患者を別コホートとして登録)

#### 主な選択基準・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2 陽性 (ランダム化前 72 時間以内に実施された、鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた SARS-CoV-2 RT-PCR 検査又は分子診断法により確認) 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、当該症状発症がランダム化前 7 日以内 3. 酸素飽和度が 93%以上 (室内気)
除外基準	ランダム化の前に SARS-CoV-2 による感染症により入院した患者又はランダム化時点で入院中 (理由を問わず) の患者

試験方法:

登録患者を本剤 8000mg 群、本剤 2400mg 群又はプラセボ群に 1:1:1 でランダムに割り付け、本剤 8000mg (カシリビマブ及びイムデビマブ各 4000mg)、2400mg (各 1200mg)、又はプラセボ溶液を単回点滴静注した。

評価項目:

[第 I 相]

- ・投与 29 日目までの投与に関連した重篤な有害事象の発現割合
- ・投与 4 日目までに認められたグレード 2 以上の infusion reaction の割合
- ・投与 29 日目までに認められたグレード 2 以上の過敏症反応の割合
- ・ベースラインウイルス量の投与 1 日目から 7 日目までの時間加重平均変化 (鼻咽頭スワブサンプル中ウイルス量を RT-qPCR で測定)

[第 II 相]

- ・ベースラインウイルス量の投与 1 日目から 7 日目までの時間加重平均変化 (鼻咽頭スワブサンプル中ウイルス量を RT-qPCR で測定)

試験結果:

有効性;

ウイルス学的有効性を評価の結果、ウイルス量のベースラインからの最小二乗平均の変化量は、プラセボ群 $-1.30 \log_{10} \text{copies/mL}$  (95%CI:  $-1.49, -1.12$ )、本剤 2400mg 群 $-1.69 \log_{10} \text{copies/mL}$  (95%CI:  $-1.87, -1.50$ )、本剤 8000mg 群 $-1.64 \log_{10} \text{copies/mL}$  (95%CI:  $-1.82, -1.46$ ) であった。

鼻咽頭スワブサンプル中ウイルス量の変化 (mFAS 集団<sup>※1</sup>、解析群 2<sup>※2</sup>)

	本剤 2400mg 群 (n=142)	本剤 8000mg 群 (n=145)	全本剤群 (n=287)	プラセボ群 (n=150)
投与 7 日目におけるウイルス量のベースラインからの最小二乗平均の変化量 (log <sub>10</sub> copies/mL)				
n	137	141	278	146
平均値 (SD)	-1.67 (1.008)	-1.62 (1.054)	-1.64 (1.030)	-1.32 (1.065)
中央値	-1.72	-1.60	-1.67	-1.31
Q1、Q3	-2.18、-0.99	-2.19、-0.87	-2.19、-0.92	-2.00、-0.61
最小値：最大値	-4.9 : 1.9	-5.3 : 0.6	-5.3 : 1.9	-4.7 : 3.0
最小二乗平均 (SE) <sup>※3</sup>	-1.69 (0.09)	-1.64 (0.09)	-1.66 (0.07)	-1.30 (0.09)
95%CI <sup>※3</sup>	-1.87、-1.50	-1.82、-1.46	-1.81、-1.52	-1.49、-1.12
投与 7 日目におけるプラセボ群との差 (log <sub>10</sub> copies/mL)				
最小二乗平均 (SE) <sup>※3</sup>	-0.38 (0.12)	-0.34 (0.12)	-0.36 (0.10)	—
95%CI <sup>※3</sup>	-0.61、-0.15	-0.57、-0.11	-0.56、-0.16	—
P 値 <sup>※3</sup>	0.0011	0.0035	0.0003	—

投与 29 日目までに医療機関を受診した患者の割合は、本剤 2400mg 群 2.8% (6/215 例)、本剤 8000 mg 群 2.7% (6/219 例)、プラセボ群 6.5% (15/231 例) であった。本剤 2400mg 群及び本剤 8000mg 群では、プラセボ群と比べ医療機関受診のリスクをいずれも 60%低下した。

医療機関受診の患者割合 (mFAS 集団<sup>※1</sup>)

	本剤 2400mg 群 (n=215)	本剤 8000mg 群 (n=219)	全本剤群 (n=434)	プラセボ群 (n=231)
SARS-CoV-2 による感染症のために、投与 29 日目までに医療機関を受診した患者の割合	6/215 (2.8%)	6/219 (2.7%)	12/434 (2.8%)	15/231 (6.5%)
95%CI	1.0%、6.0%	1.0%、5.9%	1.4%、4.8%	3.7%、10.5%
プラセボに対する差	-3.7%	-3.8%	-3.7%	
95%CI <sup>※4</sup>	-12.9%、5.6%	-13.0%、5.5%	-11.7%、4.3%	
P 値 <sup>※4</sup>	0.0754	0.0737	0.0240	

※1 mFAS 集団：ランダム化時の鼻咽頭スワブを検体とした中央測定 RT-qPCR 検査で、SARS-CoV-2 陽性であったランダム化された患者

※2 中間解析を SARS-CoV-2 による感染症の症状がある患者 275 例が登録された時点で行うこととし、この集団を解析群 1 とした。また、第 II 相の主解析を SARS-CoV-2 による感染症の症状がある患者 799 例が登録された時点で行うこととし、解析群 1 以降に登録された 524 例を解析群 2 と定義した。

※3 投与群、地域、リスク因子、ベースライン時のセロステータスを固定効果、ベースライン時のウイルス量及び治療ベースラインを共変量とした共分散分析モデル

※4 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定

安全性；

SARS-CoV-2 核酸検査陽性の外来 COVID-19 患者 780 例を対象とし、本剤 2400mg、本剤 8000mg 又はプラセボを単回点滴静注したときに認められた重篤な有害事象の発現割合は、本剤 2400mg 群 1.6% (4/258 例)、本剤 8000mg 群 0.8% (2/260 例)、プラセボ群 2.3% (6/262

例)であった。その内訳は、本剤 2400mg 群は嘔吐、悪心、肺炎、COVID-19 肺炎、高血糖が各 1 例 (0.4%)、本剤 8000mg 群は腸閉塞、呼吸困難が各 1 例 (0.4%)、プラセボ群は低酸素症、肺炎が各 2 例 (0.8%)、高血圧、COVID-19 が各 1 例 (0.4%) であった。死亡に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

グレード 2 以上の過敏症反応で、治験薬投与中又は 29 日目までに発現した事象はプラセボ群に 2 例 4 件認められ、グレード 2 以上の infusion reaction で治験薬投与中又は 4 日目までに発現した事象は、本剤 8000mg 群に 4 例 7 件、プラセボ群に 1 例 1 件認められた。

データカットオフ：2020 年 9 月 30 日

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

＜SARS-CoV-2 による感染症＞

COV-2067 試験 海外第 I/II/III 相試験（第 III 相パート）（外国人データ）<sup>9-11)</sup>

注) 第 III 相パートはコホート 1（18 歳以上）のみを記載した。

目的：外来の SARS-CoV-2 による感染症患者における本剤の臨床的有効性を評価する

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照

対象：18 歳以上の SARS-CoV-2 ウイルス検査陽性外来患者（SARS-CoV-2 による感染症の症状があり、少なくとも一つ重症化リスク因子を有する<sup>※1)</sup>

※1 プロトコール 6 版改訂後から少なくとも一つ重症化リスクを有することを選択基準に追加した。

##### 主な選択基準・除外基準

選 択 基 準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. SARS-CoV-2 陽性（ランダム化前 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）</li> <li>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、当該症状発症がランダム化前 7 日以内</li> <li>3. 酸素飽和度が 93%以上（室内気）</li> <li>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 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 50 歳以上</li> <li>・ 肥満（BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上）</li> <li>・ 心血管疾患（高血圧を含む）</li> <li>・ 慢性肺疾患（喘息を含む）</li> <li>・ 1 型又は 2 型糖尿病</li> <li>・ 慢性腎障害（透析患者を含む）</li> <li>・ 慢性肝疾患</li> <li>・ 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）</li> </ul> </li> </ol>
除 外 基 準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ランダム化の前に SARS-CoV-2 による感染症により入院した患者又はランダム化時点で入院中（理由を問わず）の患者</li> <li>2. 血清学的検査により SARS-CoV-2 抗体陽性であることが判明している患者</li> <li>3. ランダム化前の 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</li> <li>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）をランダム化前若しくはランダム化時に接種した、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</li> </ol>

投与方法：

改訂前プロトコール：本剤 2400mg（カシリビマブ及びイムデビマブ各 1200mg）、8000mg

(各 4000mg)、又はプラセボ溶液を単回点滴静注  
改訂後プロトコール：本剤 1200mg (各 600mg)、2400mg (各 1200mg)、又はプラセボ  
溶液を単回点滴静注

主要評価項目：投与 29 日目までに認められた SARS-CoV-2 による感染症での入院又は理由を  
問わない死亡の割合

重要な副次評価項目：

- ・投与 4～29 日目までに認められた SARS-CoV-2 による感染症での入院又は理由を問わない  
死亡の割合
- ・ SARS-CoV-2 による感染症の症状消失までの期間

主な副次評価項目：

- ・投与 29 日目までに認められた SARS-CoV-2 による感染症での入院、緊急治療室受診又は  
理由を問わない死亡の割合
- ・投与 29 日目までに認められた COVID-19 に関連する医療機関受診

解析計画：

●解析対象集団の定義

mFAS 集団 4057 例 (本剤 8000mg 群 625 例、本剤 2400mg 群 1355 例、本剤 1200mg 群 736  
例、プラセボ群 1341 例)：ランダム化時の鼻咽頭スワブを検体とした中央測定 RT-qPCR 検  
査で、SARS-CoV-2 陽性であったランダム化された患者、かつベースライン時に少なくとも  
一つの重症化リスク因子を有する患者の集団

安全性の解析対象 (SAF) 集団 5531 例 (本剤 8000mg 群 1012 例、本剤 2400mg 群 1849 例、  
本剤 1200mg 群 827 例、プラセボ群 1843 例)：重症化リスク因子の有無を問わない SARS-  
CoV-2 による感染症の症状を有するランダム化された患者のうち、治験薬を少しでも投与さ  
れた患者

<有効性>

第Ⅲ相パートでは、第Ⅰ/Ⅱ相パートに基づき、試験期間中にプロトコールを改訂し、本剤  
8000mg 群を中止し、新たに本剤 1200mg 群を設定した。有効性の評価においては、本剤  
2400mg 群の評価は全期間 (プロトコール改訂前及び改訂後)、本剤 1200mg 群の評価はプ  
ロトコール改訂後に登録された患者で実施した。

第Ⅲ相パートは検証を目的としているため、解析及び検出力の設定は第Ⅱ相パートと独立  
して行うこととした。臨床的有効性、ウイルス学的有効性及び症状に関する評価項目は  
mFAS 集団で解析した。主要評価項目である投与 29 日目までに認められた SARS-CoV-2  
による感染症での入院又は理由を問わない死亡の割合は、地域を層別因子とした CMH 検  
定を用いて本剤投与群とプラセボ群で比較した。リスク比、相対リスク低下率の 95%CI は、  
Farrington-Manning 法を用いた。

重要な副次評価項目及び中間解析を含めた試験全体の両側有意水準を 0.05 以下とするため  
に定めた検定手順を以下に示す。

本剤 2400mg 群の主要評価項目に有意差が認められた場合、本剤 1200mg 群の主要評価項  
目について、本剤 2400mg 群の主解析時点で中間解析を両側有意水準 0.01 で実施すること  
とした。なお、この有意水準はランダム化される患者数の想定から、 $\gamma = -4$  の  $\gamma$  型  $\alpha$  消費関  
数を用いて算出した。中間解析で本剤 1200mg 群に有意差が認められた場合、本中間解析  
を主要解析とみなし、投与 4 日目から 29 日目までの SARS-CoV-2 による感染症での入院  
又は理由を問わない死亡の割合、SARS-CoV-2 による感染症の症状消失までの期間の順番  
に、本剤 2400mg 群及び本剤 1200mg 群について両側有意水準 0.05 で階層的に検定を実施  
することとした。

<安全性>

本試験では以下の事前に規定した有害事象<sup>※2</sup>のみを収集した。

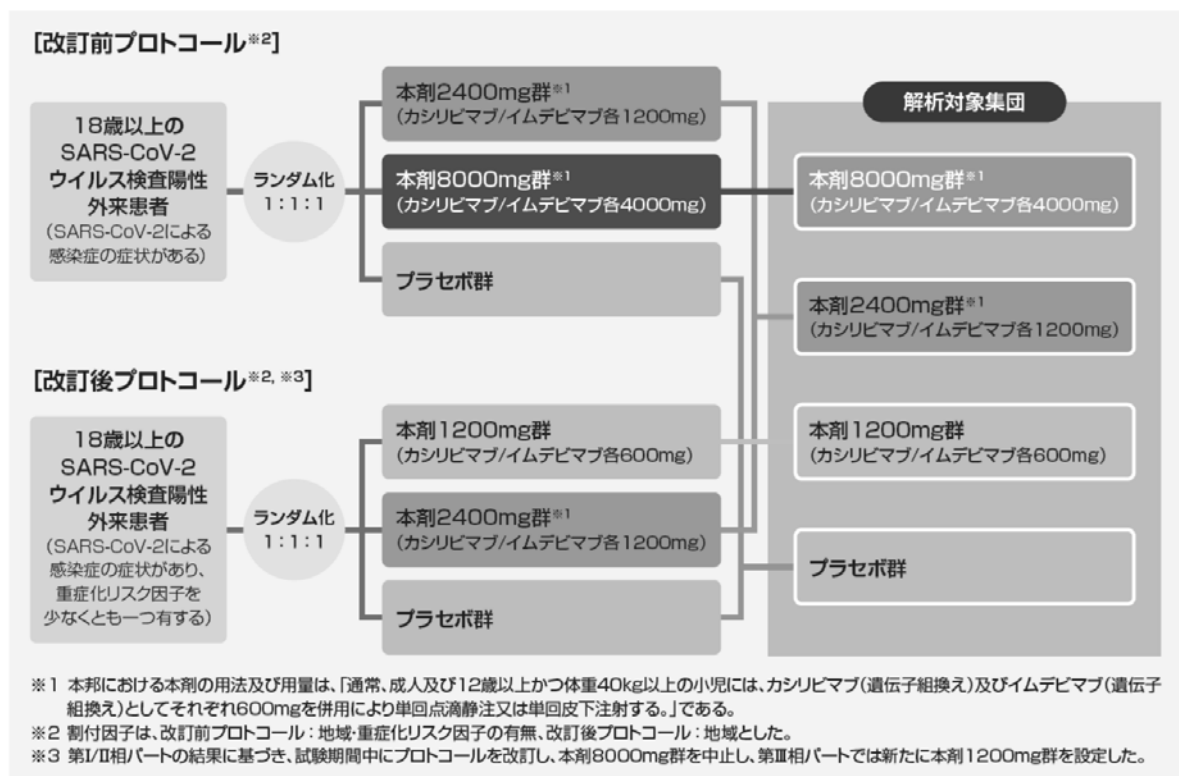
- ・試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象<sup>※3</sup> (過敏症反応、infusion reaction 及び  
医療機関受診に至った有害事象、投与 29 日目まで)
- ・試験治療下で発現した重篤な有害事象 (投与 29 日目まで)

- ・ 試験治療下で発現した因果関係あり（医師判断）と判断した重篤な有害事象（投与 30 日目から 169 日目まで）

※2 有害事象のグレードは NCI-CTCAE ver. 5.0、用語は MedDRA ver. 23.1 に準拠

※3 試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象を以下のように定義した。

- ・ グレード 2 以上の infusion reaction で、試験薬投与中又は投与 4 日目までに発現した事象
- ・ グレード 2 以上の過敏症反応で、試験薬投与中又は投与 29 日目までに発現した事象
- ・ （第Ⅲ相パートのみ）医療機関を受診する原因となった投与 29 日目までに発現した有害事象で、SARS-CoV-2 による感染症との関連性は問わない。



試験結果：

患者背景；mFAS 集団では、年齢の中央値は 48～50 歳、いずれの群でも年齢群が 45～64 歳の割合が最も多く、約半分であった。患者の約半数が女性であった。民族は非ヒスパニック・ラテン系が 34.2～42.4%であり、人種は白人の割合が 80.8～85.7%であった。BMI の中央値は 30～31kg/m<sup>2</sup>で、BMI が 30kg/m<sup>2</sup>以上の割合は 55.7～58.1%であった。症状が出現してからランダム化までの期間の中央値はいずれの群も 3.0 日であった。mFAS 集団での重症化リスク因子の内訳は、いずれの群も肥満（BMI 30kg/m<sup>2</sup> 超と定義）が 55.7～61.4%で最も多く、次いで年齢 50 歳以上、高血圧を含む心血管系疾患であった。

試験結果：

主要評価項目；投与 29 日目までに認められた SARS-CoV-2 による感染症での入院又は理由を問わない死亡の割合（主要解析）

米国の NIH ガイドラインにおいては、Mild～Moderate に該当する SARS-CoV-2 による感染症患者は外来患者に相当すると考えられ、治療薬の評価においても、入院や死亡は臨床的に重要な評価であることが米国 FDA ガイダンス<sup>12)</sup>にも示されている。

上記の背景などから、第Ⅲ相パートにおける有効性の主要評価項目は、投与 29 日目までに認められた SARS-CoV-2 による感染症での入院又は理由を問わない死亡の割合と設定された。

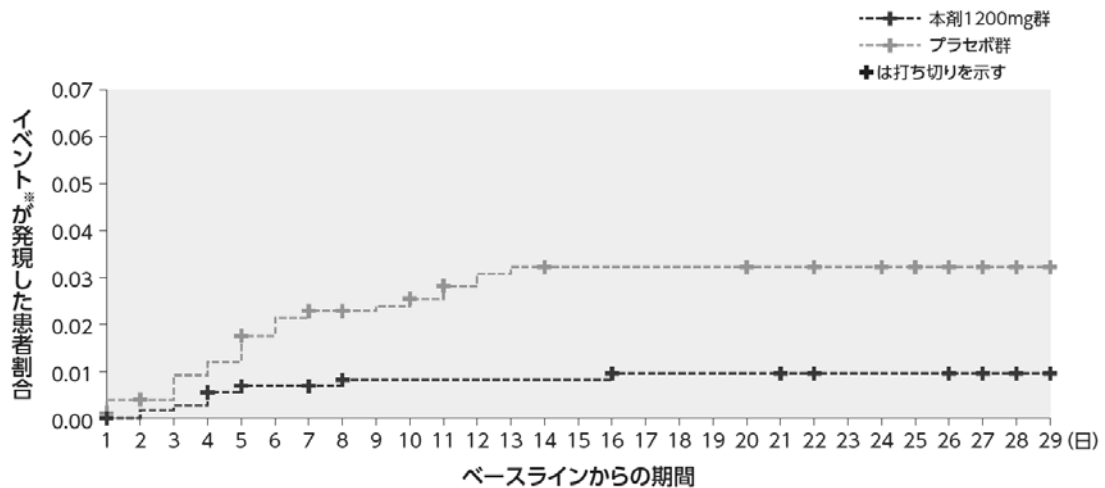
プロトコール改訂後の入院又は死亡の発現割合は、本剤 1200mg 群 1.0% (7/736 例)、プラセボ群 3.2% (24/748 例) であり（地域を層別因子とした CMH 検定、P=0.0024、両側有意水準

0.01)、リスク減少率は 70.4% (95%CI : 31.6、87.1) であった (データカットオフ時点 : 2021 年 2 月 18 日)。

重要な副次評価項目 ; SARS-CoV-2 による感染症の症状消失までの期間

本剤 1200mg 群はプラセボと比較して、SARS-CoV-2 による感染症の症状消失までの期間を有意に改善した (P<0.0001、log-rank 検定)。中央値はプロトコール改訂後の本剤 1200mg 群では 10.0 日 (95%CI : 9.0 日、12.0 日)、プラセボ群は 14.0 日 (95%CI : 13.0 日、16.0 日) であった。

本剤 1200mg 群における SARS-CoV-2 による感染症による入院又は理由を問わない死亡までの Kaplan-Meier 曲線 (mFAS 集団、プロトコール改訂後)



Number of Subjects at Risk

本剤1200mg群	736	734	733	732	728	726	726	725	723	723	723	723	723	723	721	721	721	721	720	708	708	708	703	695	624		
プラセボ群	748	748	744	740	738	733	730	728	727	726	724	720	718	717	716	716	716	716	715	715	702	702	701	699	690	669	597

※イベント : SARS-CoV-2による感染症による入院又は理由を問わない死亡

安全性 ;

第Ⅲ相パート (重症化リスク因子の有無を問わない安全性解析対象集団)

試験治療下で発現した有害事象の発現割合は、本剤 1200mg 群 7.1% (59/827 例)、本剤 2400mg 群 7.7% (142/1849 例)、プラセボ群 10.3% (189/1843 例) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤 1200mg 群 1.1% (9/827 例)、本剤 2400mg 群 1.3% (24/1849 例)、プラセボ群 4.0% (74/1843 例) であり、主な重篤な有害事象は、COVID-19 が本剤 1200mg 群 0.1% (1/827 例)、本剤 2400mg 群 0.3% (5/1849 例)、プラセボ群 1.0% (18/1843 例)、肺炎がそれぞれ 0.2% (2/827 例)、0.2% (3/1849 例)、0.9% (17/1843 例)、COVID-19 肺炎がそれぞれ 0.2% (2/827 例)、0.2% (4/1849 例)、0.8% (14/1843 例)、呼吸困難がそれぞれ 0% (0/827 例)、0.1%未満 (1/1849 例)、0.4% (7/1843 例)、低酸素症がそれぞれ 0.1% (1/827 例)、0.1%未満 (1/1849 例)、0.3% (6/1843 例)、急性呼吸不全がそれぞれ 0% (0/827 例)、0.1% (2/1849 例)、0.2% (3/1843 例) であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 1200mg 群 0% (0/827 例)、本剤 2400mg 群 0.1%未満 (1/1849 例)、プラセボ群 0.1%未満 (1/1843 例) であり、それぞれ失神寸前の状態、注入に伴う反応であった。

死亡に至った有害事象は、本剤 1200mg 群 1 例 (低酸素症)、本剤 2400mg 群 1 例 (呼吸困難)、プラセボ群 5 例 (急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全、COVID-19、COVID-19 肺炎、肺炎、腫瘍性閉塞) に認められた。死亡はいずれも SARS-CoV-2 による感染症の進行が原因であり、担当医師により治験薬投与との関連はないと判断された。

特に注目すべき有害事象の発現割合は、本剤 1200mg 群 2.1% (17/827 例)、本剤 2400mg 群 1.6% (29/1849 例)、プラセボ群 2.8% (51/1843 例) であった。

(データカットオフ時点：2021年2月18日)

承認用量となる本剤 1200mg 群及びプラセボ群の有害事象の概要を以下に示す。

本剤 1200mg 及びプラセボ群における有害事象の概要  
(重症化リスク因子の有無を問わない安全性解析対象集団)

有害事象	本剤 1200mg 群 (n=827)	プラセボ群 (n=1843)
観察期間中に発現又は悪化した有害事象 <sup>※1</sup>		
有害事象	59 (7.1)	189 (10.3)
グレード 3 又は 4 の有害事象	11 (1.3)	62 (3.4)
重篤な有害事象	9 (1.1)	74 (4.0)
投与中断に至った有害事象	1 (0.1)	0
試験中止に至った有害事象	0	1 (<0.1)
死亡	1 (0.1)	5 (0.3)
観察期間中に発現又は悪化した特に注目すべき有害事象 <sup>※2</sup>		
特に注目すべき有害事象	17 (2.1)	51 (2.8)
特に注目すべき重篤な有害事象	1 (0.1)	6 (0.3)
投与 4 日目までに発現したグレード 2 以上の infusion reaction	2 (0.2)	0
投与 29 日目までに発現したグレード 2 以上の過敏症反応	0	1 (<0.1)
投与 29 日目までに発現した医療機関を受診する原因となった COVID-19 と関連のある有害事象	15 (1.8)	47 (2.6)
投与 29 日目までに発現した医療機関を受診する原因となった COVID-19 と関連のない有害事象	0	5 (0.3)

※1 観察期間中 (本剤又はプラセボ投与から最終来院時まで) に発現したベースライン時になかった事象又は既存の症状の悪化

※2 特に注目すべき有害事象：投与 29 日目までに発現したグレード 2 以上の過敏症反応、投与 4 日目までに発現したグレード 2 以上の infusion reaction、又は投与 29 日目までに発現した医療機関を受診する原因となった COVID-19 との関連を問わない有害事象

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

< SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制 >

COV-2069 試験 海外第Ⅲ相試験 (外国人データ) <sup>13-15)</sup>

目的：

[コホート A] SARS-CoV-2 感染者と同居する 12 歳以上の非感染被験者を対象に、本剤単回皮下注射時の症候性 SARS-CoV-2 感染 (Broad-term 基準) 抑制効果を評価する。また、本試験で発現した有害事象も評価する。

[コホート B] SARS-CoV-2 感染者と同居する 12 歳以上の無症状 SARS-CoV-2 陽性患者を対象に、本剤単回皮下注射時の SARS-CoV-2 による感染症の徴候及び症状発現 (Broad-term 基準) 抑制効果を評価する。また、本試験で発現した有害事象も評価する。

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、バスケット試験

対象：

[コホート A] SARS-CoV-2 感染者と同居する SARS-CoV-2 陰性の成人及び 12 歳以上の小児

[コホート B] SARS-CoV-2 感染者と同居する無症状 SARS-CoV-2 陽性の成人及び 12 歳以上



の小児

主な選択基準・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者（初発例）と同居する無症候の被験者。なお、初発例において SARS-CoV-2 陽性が確認された検体の採取から 96 時間以内に被験者がランダム化される必要がある</li><li>2. ランダム化後 29 日目まで初発例と生活を共にすることが見込まれる</li><li>3. 既往歴及びスクリーニング時の診察に基づき治験責任医師等により健康であると判断される（慢性かつ安定した症状を有する場合を含む）</li></ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"><li>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</li><li>2. 初発例を除き、SARS-CoV-2 感染の既往歴を有する者と同居したことがある又は SARS-CoV-2 感染者と同居している</li><li>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</li><li>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</li><li>5. ナーシングホームに入居している</li><li>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</li></ol>

投与方法：

本剤 1200mg（カシリビマブ及びイムデビマブ各 600mg）又はプラセボ溶液を単回皮下注射

主要評価項目：

[コホート A]

投与 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状（Broad-term<sup>※</sup>）が認められ、かつ症状発現が RT-qPCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内である被験者（イベント）の割合、有害事象の発現割合及び重症度

[コホート B]

投与 29 日目までに SARS-CoV-2 による感染症の症状（Broad-term<sup>※</sup>）が認められ、かつ症状発現が RT-qPCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内である被験者（イベント）の割合  
※本試験の主要評価項目では、SARS-CoV-2 による感染症に伴う症状との関連性を SARS-CoV-2 に感染症の症状及び徴候の定義に基づき評価した。

重要な副次評価項目：

[コホート A]

- ・有効性評価期間中に鼻咽頭スワブ検体のウイルス量が 4 (log10copies/mL) 超の患者の割合及びその期間（週数）
- ・有効性評価期間中に RT-qPCR で確認された症候性の SARS-CoV-2 感染（Broad-term 基準）の期間（週数）
- ・有効性評価期間中に RT-qPCR で確認された SARS-CoV-2 感染（症状の有無は問わない）患者の割合及び感染期間（週数）
- ・有効性評価期間中に COV-2067 試験に参加した初発例と同居しているプラセボ群の被験者が RT-qPCR で確認された SARS-CoV-2 に感染した割合（初発例が COV-2067 試験でプラセボ投与された場合と本剤投与された場合の比較）など

[コホート B]

- ・ベースライン又は有効性評価期間中で RT-qPCR 陽性が確認されてから 14 日以内の症候性の SARS-CoV-2 感染（Broad-term 基準）の期間（週数）
- ・有効性評価期間中に鼻咽頭スワブ検体が高ウイルス量 [4 (log10copies/mL) 超] の期間

(週数)

解析計画：

● サンプルサイズ設計

本試験における被験者数は、以下のように決定した。

本試験の被験者数は、約 3500 例の成人及び 12 歳以上の小児とし、うち 3150 例がコホート A (administrative 解析の 554 例を含む) に、350 例がコホート B に組み入れられると想定した。

コホート A の被験者数は、プラセボ群の発症率が 10%、本剤群ではプラセボ群と比較し 50% リスクが減少すると仮定 (オッズ比換算で 0.47 に相当) し、同一家庭内の被験者間相関を考慮した一般化推定方程式 (以下、GEE) によるシミュレーション結果に基づき、有意水準 5% で検出力 90% を保持できる被験者数として、430 世帯 1248 例と設定した。脱落率 10%、ベースライン時点のセロポジティブである被験者の割合を 30% と想定し、被験者数を 1980 例と設定した。

コホート B の被験者数は、コホート A の組入期間中にベースライン時点で RT-qPCR 陽性の被験者が約 10% 組み入れられると仮定し算出した。コホート A と合わせて 3500 例の被験者が組み入れられるとき、コホート B に組み入れられる被験者は約 220 例で、このうち 200 例がセロネガティブである。この場合、プラセボ群で症状を発現する被験者の割合が 50% と仮定し、両側  $\alpha = 0.05$  の Fisher 正確検定を用いて、実薬群の発現割合がプラセボ群より 50% 低下することを検出力 90% 超で検出可能である。

● 解析対象集団の定義

[コホート A]

ランダム化された被験者のうち、ベースライン期間に鼻咽頭スワブを検体とした中央測定 RT-qPCR 検査で、SARS-CoV-2 陰性であった被験者を対象とした。

・セロネガティブ mFAS-A 集団 1505 例 (本剤 1200mg 群 753 例、プラセボ群 752 例) : ベースライン期間に鼻咽頭スワブを検体とした中央測定 RT-qPCR 検査で、SARS-CoV-2 陰性であったランダム化された被験者のうち、血清中抗 SARS-CoV-2 抗体検査が陰性 (セロネガティブ) であった集団 (ただし、administrative 解析の 554 例を除く)

・安全性の解析対象集団 (SAF-A) 2617 例 (本剤 1200mg 群 1311 例、プラセボ群 1306 例) : ランダム化された被験者のうち、治験薬を投与された被験者

[コホート B]

・セロネガティブ mFAS-B 集団 204 例 (本剤 1200mg 群 100 例、プラセボ群 104 例) : ベースライン期間に鼻咽頭スワブを検体とした中央測定 RT-qPCR 検査で、SARS-CoV-2 陽性の無症状のランダム化された患者のうち、血清中抗 SARS-CoV-2 抗体検査が陰性 (セロネガティブ) であった集団

・安全性の解析対象集団 (SAF-B) 311 例 (本剤 1200mg 群 155 例、プラセボ群 156 例) : ランダム化された患者のうち、治験薬を投与された患者

<有効性>

[コホート A] 有効性の解析は、セロネガティブ mFAS-A 集団で行った。主要評価項目の解析は、治療群、地域 (米国、米国以外)、年齢 (12 歳以上 50 歳未満、50 歳以上) を固定効果とした GEE を用いて、第一種の過誤を制御するため同居する被験者間の相関を推定し、治療群間のオッズ比とその 95%CI 及び P 値を算出することとした。なお、GEE での推定値が収束しない場合には、GEE と同様の共変量を固定効果としたロジスティック回帰モデルを利用することとした。さらに、このモデルでも収束しなかった場合には、正確なロジスティック回帰モデルを利用すると規定した。実際の主要評価項目のモデルは、ロジスティック回帰モデルで実施された。Kaplan-Meire 曲線により、症候性 SARS-CoV-2 感染までの期間を視覚的に評価した。

[コホート B] 有効性の解析は、セロネガティブ mFAS-B 集団で行った。主要評価項目の解析は、コホート A と同じ手順で実施すると規定した。実際の主要評価項目の解析は、ロジスティック回帰モデルで実施された。

本試験は、コホート A とコホート B について独立に検定を行い、コホートごとに主要評価項目と重要な副次評価項目について事前に階層的手順を規定し、仮説検定はコホートごとに全体として両側  $\alpha=0.05$  で実施した。

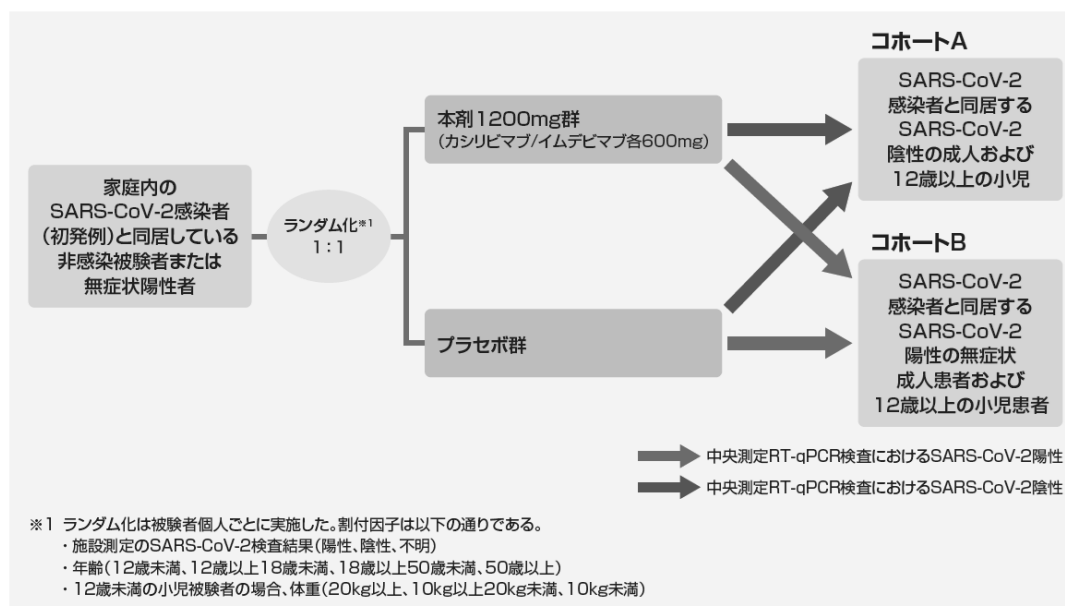
本試験における SARS-CoV-2 感染に伴う症状との関連性については、Broad-term 基準、Strict-term 基準及び CDC の SARS-CoV-2 による感染症の症状及び徴候の定義に基づき評価したが、主要評価項目は Broad-term 基準を用いて評価した。Kaplan-Meire 曲線により、症候性 SARS-CoV-2 感染までの期間を視覚的に評価した。

### <安全性>

本試験では同意取得から試験終了までに発現したすべての有害事象<sup>\*</sup>を収集した。

なお、試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象は、グレード 3 以上の注射部位反応及び過敏症反応とした。

※有害事象のグレードは NCI-CTCAE ver. 5.0 に準拠



試験結果：

患者背景：

[コホート A] mFAS-A 集団では、年齢の中央値は 44 歳、女性が 54.1%、BMI の中央値は 27.5kg/m<sup>2</sup>、白人の割合は 85.6%であった。1 つ以上の既往/合併歴を有していた割合は、本剤 1200mg 群 64.8%、プラセボ群 61.6%であった。最も多い既往/合併歴 (基本語) は、両群とも高血圧 (本剤 1200mg 群 19.3%、プラセボ群 19.1%) であった。COVID-19 の重症化リスクに該当する因子を有する被験者は、本剤 1200mg 群 31.6%、プラセボ群 29.4%であった。被験者の世帯構成員数が 2 又は 3 (被験者を含む) である割合は、本剤 1200mg 群 67.2%、プラセボ群 65.7%であった。初発例と寝室が同じである被験者は、本剤 1200mg 群 29.3%、プラセボ群 30.7%、同じ部屋を使用している被験者が本剤 1200mg 群 95.6%、プラセボ群 94.5%であった。

[コホート B] mFAS-B 集団では、年齢の中央値 40.0 歳、女性が 54.6%、BMI の中央値 27.2kg/m<sup>2</sup>、白人の割合は 84.5%であった。1 つ以上の既往/合併歴を有していた割合は、本剤 1200mg 群 62.0%、プラセボ群 70.2%であった。最も多い既往/合併歴 (基本語) は、両群とも高血圧 (本剤 1200mg 群 14.0%、プラセボ群 16.3%) であった。COVID-19 の重症化リスクに該当する因子を有する被験者は、本剤 1200mg 群 31.0%、プラセボ群 32.7%であった。被験者の世帯構成

員数が 2 又は 3 (被験者を含む) である割合は、本剤 1200mg 群 61.8%、プラセボ群 62.6%であった。初発例と寝室が同じである被験者は、本剤 1200mg 群 41.0%、プラセボ群 48.1%、同じ部屋を使用している被験者が本剤 1200mg 群 97.0%、プラセボ群 99.0%であった。

試験結果：

[コホート A]

主要評価項目；コホート A では、SARS-CoV-2 感染者と同居する非感染被験者を対象に、本剤単回皮下注射時の症候性 SARS-CoV-2 感染 (Broad-term 基準) 抑制効果を評価するため、有効性の主要評価項目を投与 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-qPCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内である被験者 (イベント) の割合とした。

イベント発現割合は、本剤 1200mg 群で 1.5% (11/753 例)、プラセボ群で 7.8% (59/752 例) であり、本剤投与によりイベント発現リスクを 81.4%減少させ、統計学的に優越性が検証された (オッズ比<sup>※</sup>：0.17、95%CI：0.090、0.332) (ロジスティック回帰分析、P<0.0001)。

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

SARS-CoV-2 非感染者に対する有効性 (セロネガティブ mFAS-A 集団)

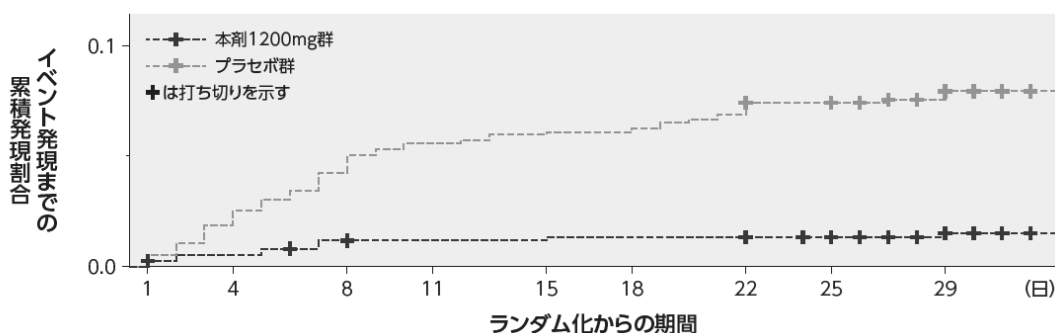
	本剤 1200mg 群 (n=753)	プラセボ群 (n=752)
イベント発現例数及び割合	11 (1.5%)	59 (7.8%)
リスク減少率 (95%CI) <sup>※1</sup>	81.4% (65.3%、90.1%)	
ロジスティック回帰分析に基づく オッズ比 (95%CI)、P 値 <sup>※2</sup>	0.17 (0.090、0.332) (<0.0001)	

※1 (1-本剤 1200mg 群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合)×100

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

本剤 1200mg 群とプラセボ群におけるイベント発現までの時間は下図の通りであった。

イベント発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線 (セロネガティブ mFAS-A 集団)



Number of Subjects at Risk

本剤1200mg群	753	748	742	741	741	740	740	738	532
プラセボ群	752	738	720	710	707	706	700	695	517

[コホート B]

主要評価項目；コホート B では、SARS-CoV-2 感染者と同居する無症状 SARS-CoV-2 陽性者を対象に、本剤単回皮下注射時の症候性 SARS-CoV-2 感染 (Broad-term 基準) 抑制効果を評価するため、有効性の主要評価項目を投与 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-qPCR 陽性となった検体採取日から 14 日以内である被験者 (イベント) の割合とした。

イベント発現割合は、本剤 1200mg 群で 29.0% (29/100 例)、プラセボ群で 42.3% (44/104 例) であり、本剤投与によりイベント発現リスクを 31.5%減少させ、統計学的に優越性が検証され

た (オッズ比<sup>\*</sup>: 0.54、95%CI: 0.298、0.966) (ロジスティック回帰分析、P=0.0380)。

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

無症候性の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性 (セロネガティブ mFAS-B 集団)

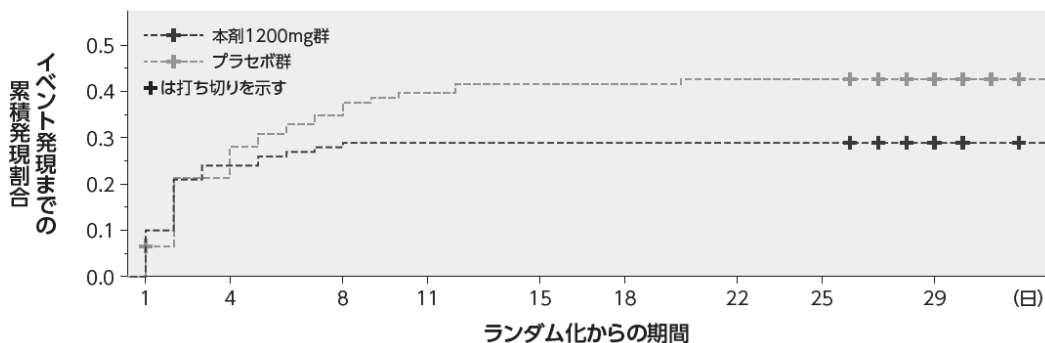
	本剤 1200mg 群 (n=100)	プラセボ群 (n=104)
イベント発現例数及び割合	29 (29.0%)	44 (42.3%)
リスク減少率 (95%CI) <sup>※1</sup>	31.5% (0.3%、53.4%)	
ロジスティック回帰分析に基づくオッズ比 (95%CI)、P 値 <sup>※2</sup>	0.54 (0.298、0.966) 0.0380	

※1 (1-本剤 1200mg 群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合)×100

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

本剤 1200mg 群とプラセボ群におけるイベント発現までの時間は下図の通りであった。

イベント発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線 (セロネガティブ mFAS-B 集団)



Number of Subjects at Risk		1	4	8	11	15	18	22	25	29	(日)
本剤 1200mg 群		100	76	72	71	71	71	71	71	58	
プラセボ群		104	81	67	62	60	60	59	59	50	

安全性 ;

有害事象 (安全性解析対象集団)

試験治療下で発現した有害事象の発現割合は、コホート A では、本剤 1200mg 群 20.2% (265/1311 例)、プラセボ群 29.0% (379/1306 例)、コホート B では、本剤 1200mg 群 33.5% (52/155 例)、プラセボ群 48.1% (75/156 例) であった。主な有害事象は、コホート A では、本剤 1200mg 群で無症候性 COVID-19 が 4.1% (54/1311 例)、注射部位反応が 4.2% (55/1311 例)、プラセボ群で無症候性 COVID-19 が 8.3% (108/1306 例)、COVID-19 が 8.6% (112/1306 例)、頭痛が 3.5% (46/1306 例) であった。コホート B では、本剤 1200mg 群で COVID-19 が 21.9% (34/155 例)、無症候性 COVID-19 が 4.5% (7/155 例)、注射部位反応が 3.9% (6/155 例)、プラセボ群で COVID-19 が 31.4% (49/156 例)、無症候性 COVID-19 が 7.7% (12/156 例) であった。

重篤な有害事象は、コホート A の本剤 1200mg 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。

死亡は、コホート A で、本剤 1200mg 群 2 例（うっ血性心不全、突然死各 1 例）、プラセボ群 2 例（心停止、銃創各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。コホート B では、データカットオフ時点で、死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象として定義したグレード 3 以上の注射部位反応及び過敏症反応は、いずれのコホートでも認められなかった。

データカットオフ日：2021 年 3 月 11 日

本剤 1200mg 群及びプラセボ群における有害事象の概要（安全性解析対象集団）

投与群	コホート A		コホート B	
	本剤 1200mg 群 (n=1311)	プラセボ群 (n=1306)	本剤 1200mg 群 (n=155)	プラセボ群 (n=156)
有害事象	265 (20.2)	379 (29.0)	52 (33.5)	75 (48.1)
副作用	57 (4.3)	32 (2.5)	7 (4.5)	7 (4.5)
重篤な有害事象	10 (0.8)	15 (1.1)	0	4 (2.6)
グレード 3 以上の有害事象	11 (0.8)	22 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.6)
死亡	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0

例数 (%) NCI-CTCAE ver. 5.0（データカットオフ日：2021 年 3 月 11 日）

<コホート A>いずれかの群で 1%以上発現した有害事象の概要（SAF-A）

投与群	コホート A	
	本剤 1200mg 群 (n=1311)	プラセボ群 (n=1306)
有害事象	265 (20.2)	379 (29.0)
感染症および寄生虫症		
無症候性 COVID-19	54 (4.1)	108 (8.3)
COVID-19	15 (1.1)	112 (8.6)
尿路感染	14 (1.1)	19 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	55 (4.2)	19 (1.5)
疲労	11 (0.8)	20 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	17 (1.3)	15 (1.1)
鼻閉	15 (1.1)	19 (1.5)
口腔咽頭痛	13 (1.0)	21 (1.6)
神経系障害		
頭痛	24 (1.8)	46 (3.5)

＜コホート B＞いずれかの群で 1%以上発現した有害事象の概要（SAF-B）

投与群	コホート B	
	本剤 1200mg 群 (n=155)	プラセボ群 (n=156)
有害事象	52 (33.5)	75 (48.1)
感染症および寄生虫症		
COVID-19	34 (21.9)	49 (31.4)
無症候 COVID-19*	7 (4.5)	12 (7.7)
COVID-19肺炎	0	3 (1.9)
尿路感染	0	3 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	6 (3.9)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	1 (0.6)	2 (1.3)
神経系障害		
浮動性めまい	0	2 (1.3)
精神障害		
不安	0	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	0	2 (1.3)

※無症候性COVID-19を発現した19例の内、本剤群5例、プラセボ群7例は、初回感染が回復（2回連続で中央測定RT-qPCRにより陰性確認）後に、新たにCOVID-19感染したことが確認された。残りの7例は、有害事象の開始時期の入力間違いがあったため、総括報告書では有害事象として報告された。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

「SARS-CoV-2 による感染症」及び「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」症例を対象とした一般使用成績調査を実施予定である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

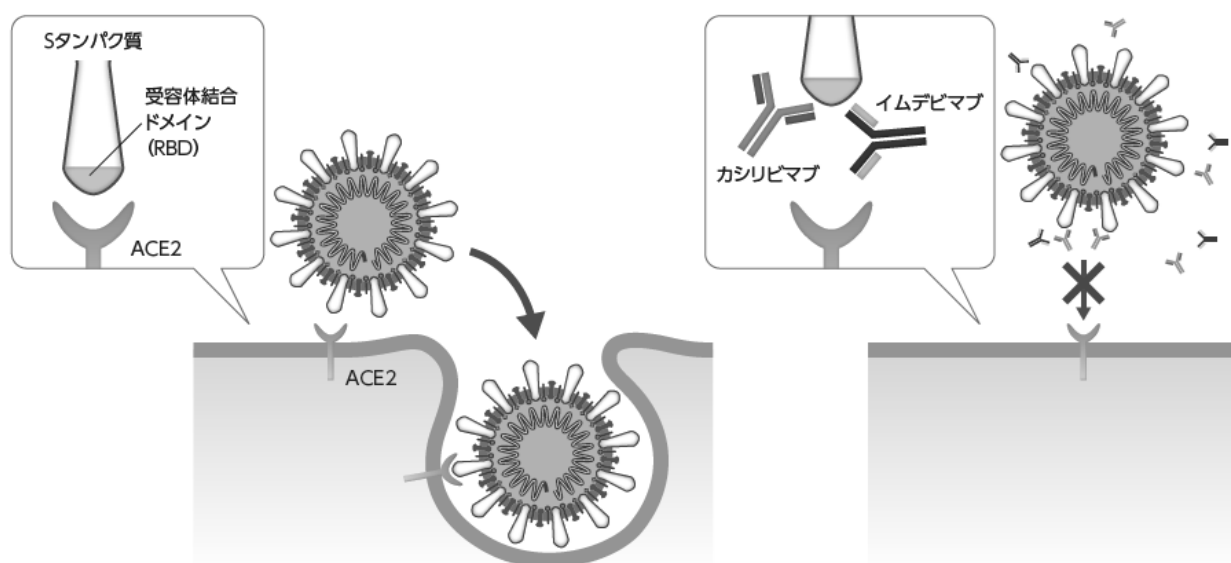
ソトロビマブ（遺伝子組換え）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>16-18)</sup>

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

カシリビマブ及びイムデビマブの作用機序（イメージ図）



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) *in vitro* での試験

##### ① SARS-CoV-2 の S タンパク質及び受容体結合ドメイン（RBD）に対する結合特性<sup>17, 19)</sup>

カシリビマブ、イムデビマブは、SARS-CoV-2 の S タンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）に対してピコモルオーダーの結合親和性（ $K_D$ ）で結合した。それぞれの抗体は互いに競合しないエピトープを認識した。

SARS-CoV-2 の 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

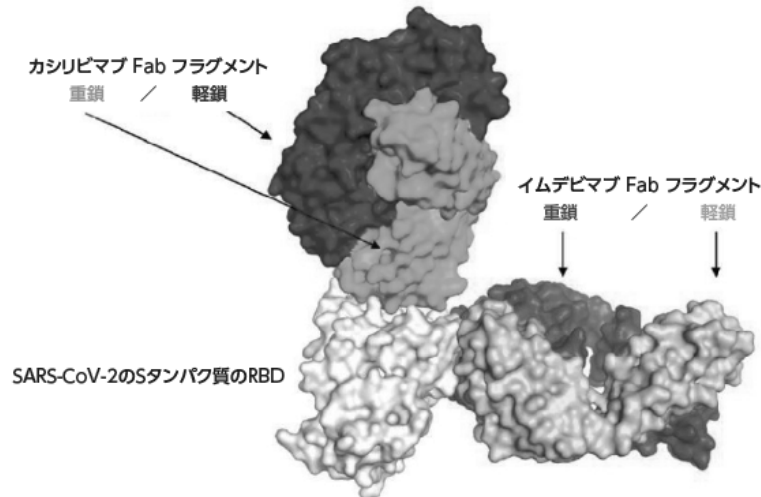
	結合親和性 ( $K_D$ ) [mol/L]		
	単量体 SARS-CoV-2 RBD	二量体 SARS-CoV-2 RBD	三量体 SARS-CoV-2 S タンパク質
カシリビマブ	$1.83 \times 10^{-9}$	$1.87 \times 10^{-11}$	$4.58 \times 10^{-11}$
イムデビマブ	$3.15 \times 10^{-8}$	$9.85 \times 10^{-11}$	$4.67 \times 10^{-11}$

試験方法：カシリビマブ及びイムデビマブの SARS-CoV-2 の S タンパク質及び RBD に対する結合親和性を表



面プラズモン共鳴（SPR）法を用いて測定した。25℃、pH7.4 の条件で、カシリビマブ又はイムデビマブを捕捉したセンサーチップ表面上に、SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD 又は三量体 SARS-CoV-2 S タンパク質を注入した後、解離相に移した。結合親和性パラメータは、マストランスポートリミテーションを伴う 1 : 1 結合モデルを用いて決定した。

### SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD に対するカシリビマブ及びイムデビマブの非競合結合 (イメージ図)

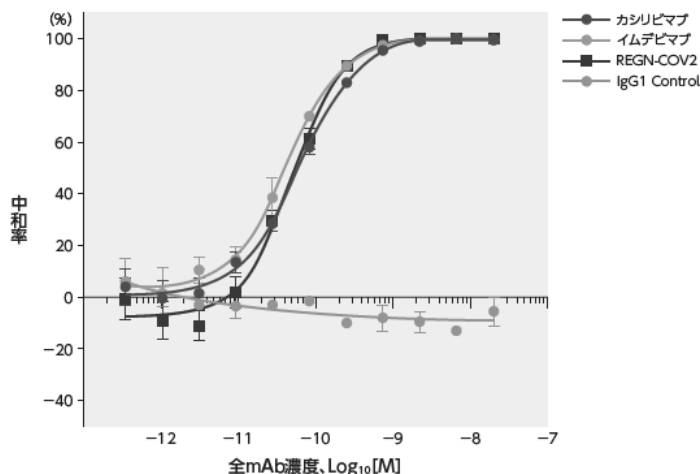


低温電子顕微鏡を用いて、カシリビマブ及びイムデビマブの抗原結合フラグメント（Fab）と複合体を形成した SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD の構造を決定した。

### ②ウイルス中和活性<sup>16)</sup>

SARS-CoV-2 の S タンパク質（アミノ酸 14-1255）を発現する偽ウイルス粒子（pVSV-SARS-CoV-2-S 偽粒子）の Vero 細胞への侵入に対してカシリビマブ、イムデビマブ及び REGN-COV2 は濃度依存的な阻害活性を示し、その 50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）及び 90%阻害濃度（IC<sub>90</sub>）はともにピコモルオーダーであった。

### カシリビマブ、イムデビマブ及び REGN-COV2 の pVSV-SARS-CoV-2-S 偽粒子に対する中和活性



IgG1 Control : アイソタイプ抗体

試験方法：カシリビマブ、イムデビマブ、REGN-COV2 又は IgG1 Control を pVSV-SARS-CoV-2-S 偽粒子と 30 分間プレインキュベートし、Vero 細胞に添加し、通常の細胞培養条件で 24 時間処理した。Vero 細胞への感染に対する各抗体の中和能を蛍光焦点形成ユニット（FFU）試験で評価した。

### ③変異株に対する抗体耐性プロファイル<sup>20,21)</sup>

*In vitro*における検討において、懸念すべき変異株 (VOC) 及び注目すべき変異株 (VOI) のうち、アルファ株 (B.1.1.7 系統)、ベータ株 (B.1.351 系統)、ガンマ株 (P.1 系統)、デルタ株 (B.1.617.2、AY.1、AY.2 及び AY.3 系統)、イプシロン株 (B.1.427 及び B.1.429 系統)、B.1.526.1 系統、ゼータ株 (P.2 系統)、イータ株 (B.1.525 系統)、シータ株 (P.3 系統)、イオタ株 (B.1.526 系統)、R.1 系統、カップ株 (B.1.617.1 系統)、B.1.617.3 系統、ラムダ株 (C.37 系統) 及びミュー株 (B.1.621 及び B.1.621.1 系統) のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された。

REGN-COV2 の SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性

S タンパク質の変異を伴う変異株		最初に蔓延が確認された地域	主な変異	活性低下の割合
B.1.1.7	アルファ	イギリス	N501Y <sup>a</sup>	No change <sup>e</sup>
B.1.351	ベータ	南アフリカ	K417N + E484K + N501Y <sup>b</sup>	No change <sup>e</sup>
P.1	ガンマ	ブラジル	K417T + E484K + N501Y <sup>c</sup>	No change <sup>e</sup>
B.1.617.2/AY3	デルタ	インド	L452R + T478K	No change <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>f</sup>	デルタ [+K417N]	インド	K417N + L452R + T478K <sup>d</sup>	No change <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429	イプシロン	カリフォルニア州	L452R	No change <sup>e</sup>
B.1.526	イオタ	ニューヨーク州	E484K	No change <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3	カップ/略号なし	インド	L452R + E484Q	No change <sup>e</sup>
C.37	ラムダ	ペルー	L452Q + F490S	No change <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 <sup>g</sup>	ミュー	コロンビア	R346K, E484K, N501Y	No change <sup>e</sup>

a 全長 S タンパクを発現する pVSV-SARS-CoV-2-S 偽粒子を評価した。変異株に見られる WT ウイルスとの相違箇所は、del69-70、del145、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H

b 全長 S タンパクを発現する pVSV-SARS-CoV-2-S 偽粒子を評価した。変異株に見られる WT ウイルスとの相違箇所は、D80Y、D215Y、del241-243、K417N、E484K、N501Y、D614G、A701V

c 全長 S タンパクを発現する pVSV-SARS-CoV-2-S 偽粒子を評価した。変異株に見られる WT ウイルスとの相違箇所は、L18F、T20N、P26S、D138Y、R190S、K417T、E484K、N501Y、D614G、H655Y、T1027I、V1176F

d AY.1 については、全長 S タンパクを発現する pVSV-SARS-CoV-2-S 偽粒子を評価した。変異株に見られる WT ウイルスとの相違箇所は T19R、G142D、E156G、F157、F158、K417N、L452R、T478K、D614G、P681R、D950N

e No change : 活性低下の度合いが 2 倍以内

f デルタプラスとして知られている。

g 本変異株の主要変異は各々の変異を個別に、カシリビマブあるいはイムデビマブ単独もしくは REGN-COV2 に対する感受性を評価している。

試験方法：目的の変異を有する S タンパク質を発現する pVSV-SARS-2-S 偽粒子に対するカシリビマブ、又はイムデビマブ、又は REGNCOV2 の中和活性を「②ウイルス中和活性」に準じた方法で評価した。得られた変異体に対する IC<sub>50</sub> 値を、基準ウイルスに対する IC<sub>50</sub> 値で割ることで活性の倍率変化を算出した。基準ウイルスとしては、野生型 (WT) 及び S タンパク質の D614G 変異体を用いた。

### ④エフェクター機能<sup>22)</sup>

SARS-CoV-2 の S タンパク質を細胞表面に発現する標的細胞を用いた *in vitro* エフェクター機能試験では、カシリビマブ、イムデビマブ及び REGN-COV2 は濃度依存的に抗体依存性細胞貪食能 (ADCP) 及び抗体依存細胞障害 (ADCC) を媒介し、50%有効濃度 (EC<sub>50</sub>) 値は低ナノモルからピコモルオーダーであった。

一方で、カシリビマブ、イムデビマブ及び REGN-COV2 は標的細胞に対して補体依存性細胞傷

害 (CDC) を媒介しなかった。

⑤抗体依存性増強 (ADE) <sup>23)</sup>

生理的条件に近いヒト初代培養単球由来マクロファージを用いた ADE 試験において、カシリビマブ、イムデビマブ及び REGN-COV2 いずれにも ADE を媒介する活性は認められなかった。

2) *in vivo* での試験

①抗体依存性増強 (ADE) <シリアンゴールデンハムスター> <sup>24)</sup>

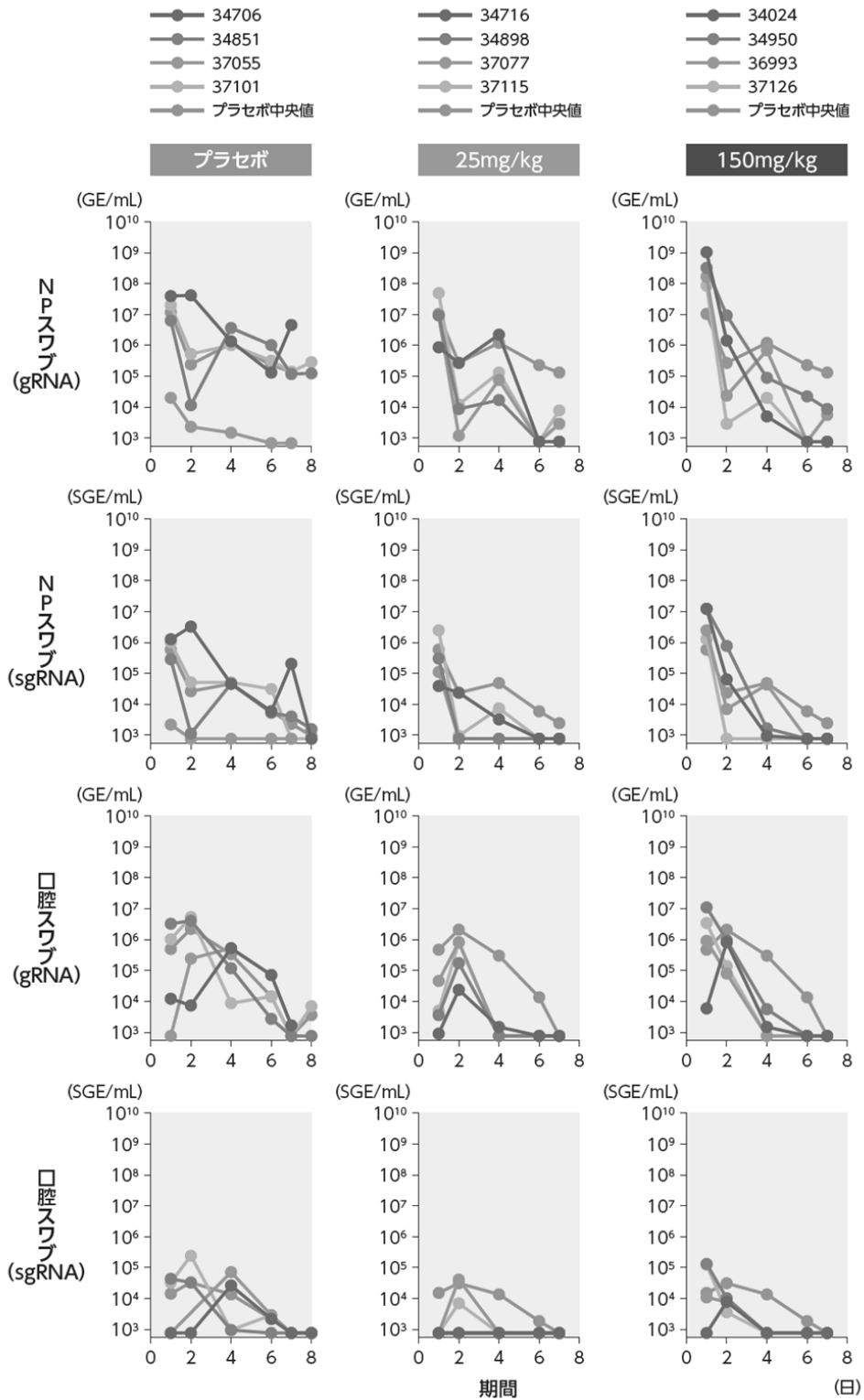
シリアンゴールデンハムスターに対して、SARS-CoV-2 の鼻腔内接種 2 日前に REGN-COV2 の低用量及び準中和用量 (最低用量 0.0005mg/kg) を単回投与した結果、REGN-COV2 投与群はプラセボ投与群と比較し重度の体重減少、炎症の増悪、及びウイルス量の増強を示さず、ADE は認められなかった。

②治療的投与における有効性<アカゲザル> <sup>24)</sup>

雌雄のアカゲザルを 6 つの投与群に無作為に割り付け (性別で層別化)、SARS-CoV-2 接種の 1 日後に REGN-COV2 を単回静脈内投与した。REGN-COV2 投与群の個体数は n=4、プラセボ投与群は n=2 とした。治療投与群には 25 又は 150mg/kg (それぞれ 12.5 又は 75mg/kg/抗体) の REGN-COV2 又はプラセボを投与した。両試験群で 0 日目に全サルに気管内及び鼻腔内より投与経路ごとに  $5.25 \times 10^5$  PFU (合計  $1.05 \times 10^6$  PFU) の SARS-CoV-2 ウイルスを接種した。0 (接種前)、1、2、4、6 及び 7 日目 (治療投与の試験最終日) に口腔及び鼻咽頭スワブ検体を採取し、gRNA 及び sgRNA を評価した。ウイルス量は log<sub>10</sub> コピー数/mL としてグラフ化した。肺の病理は、炎症の重症度を 4 ポイントスケールで評価した。また、各個体について、各検体収集日のウイルス量のベースライン (1 日目、すなわち、接種 1 日後) からの変化量を算出した。

REGN-COV2 25 又は 150mg/kg の治療投与群では、鼻咽頭及び口腔スワブ検体における gRNA 及び sgRNA によるウイルス量がプラセボ群の中央値を下回っており、クリアランスを促進した可能性がある。SARS-CoV-2 接種後に REGN-COV2 25 又は 150mg/kg を投与した群では、プラセボ投与群と比較して、肺炎の発現率及び SARS-CoV-2 に侵された肺葉数がわずかに減少した。

REGN-COV2 の治療投与による上気道ウイルス量の変化  
(SARS-CoV-2 ウイルスに感染したアカゲザル)



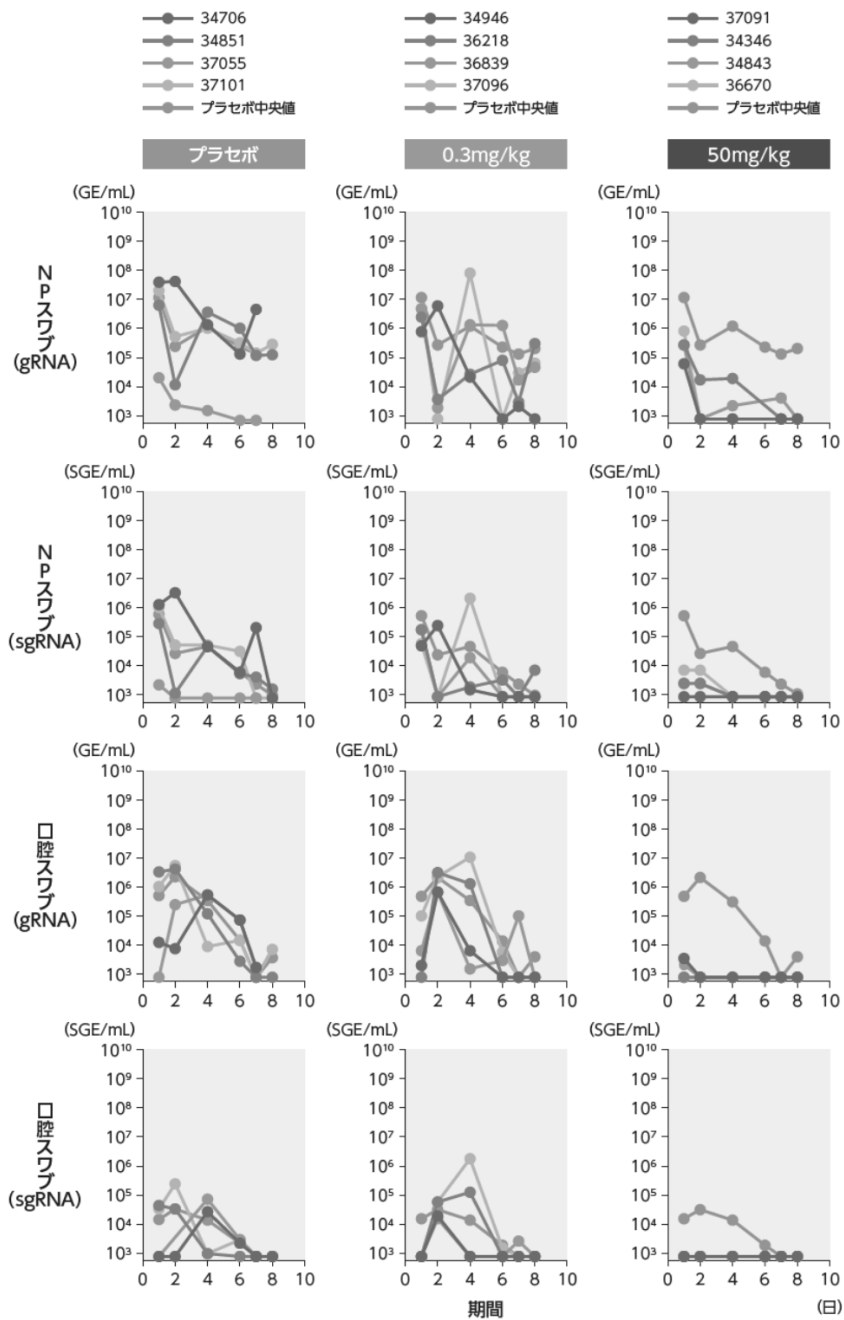
③ 予防投与における有効性<アカゲザル><sup>24)</sup>

雌雄のアカゲザルを6つの投与群にランダムに割り付け(性別で層別化)、SARS-CoV-2接種の3日前にREGN-COV2を単回静脈内投与した。REGN-COV2投与群の個体数はn=4、プラセボ投与群はn=2とした。予防投与群には0.3又は50mg/kg(それぞれ0.15又は25mg/kg/抗体)

の REGN-COV2 又はプラセボを投与した。両試験群で 0 日目に全サルに気管内及び鼻腔内より投与経路ごとに  $5.25 \times 10^5$  PFU (合計  $1.05 \times 10^6$  PFU) の SARS-CoV-2 ウイルスを接種した。0 (接種前)、1、2、4、6、7 及び 8 日目 (予防投与の試験最終日) に口腔及び鼻咽頭スワブ検体を採取し、gRNA 及び sgRNA を評価した。ウイルス量は log10 コピー数/mL としてグラフ化した。また、各個体について、各検体収集日のウイルス量のベースライン (1 日目、すなわち、接種 1 日後) からの変化量を算出した。

REGN-COV2 50mg/kg 投与群では、プラセボ投与群と比較して、口腔及び鼻咽頭スワブ検体の gRNA 及び sgRNA の量が減少した。REGN-COV2 0.3mg/kg 投与群の gRNA 及び sgRNA の量は、プラセボと比較して同程度であった。

REGN-COV2 の予防投与による上気道ウイルス量の変化  
(SARS-CoV-2 ウイルスに感染したアカゲザル)



(3) 作用発現時間・持続時間  
該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 日本人成人被験者を対象とした単回投与試験 (JV43180 試験)<sup>25, 26)</sup>

日本人成人被験者 (SARS-CoV-2 による感染症ではない被験者) 22 例を対象に、本剤 2400mg (カシリビマブ及びイムデビマブ各 1200mg) 及び本剤 8000mg (各 4000mg) を 60 分かけて単回点滴静注したとき並びに本剤 1200mg (各 600mg) 単回皮下注射時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する目的で、第 I 相試験を実施した。薬物動態パラメータは以下の通りであった。

SARS-CoV-2 による感染症ではない日本人成人被験者における  
単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>28</sub> (mg/L)	AUC <sub>0-28</sub> (日・mg/L)	t <sub>1/2</sub> (日)
カシリ ビマブ	1200mg	338±44.3	86.9±9.44	4170±524	22.0±2.55
	4000mg	1130±147	320±81.8	14200±2390	24.3±5.42
イムデ ビマブ	1200mg	361±25.8	74.9±8.46	3870±449	19.5±1.41
	4000mg	1140±142	266±68.2	13200±2310	19.3±2.99

各 6 例、平均値±標準偏差

C<sub>max</sub> : 点滴静注直後の血清中濃度、C<sub>28</sub> : 投与 28 日後の血清中濃度、AUC<sub>0-28</sub> : 投与 28 日後までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub> : 半減期

SARS-CoV-2 による感染症ではない日本人成人被験者における  
単回皮下注射時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	T <sub>max</sub> (日)	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>28</sub> (mg/L)	AUC <sub>0-28</sub> (日・mg/L)	t <sub>1/2</sub> (日)
カシリ ビマブ	600mg	7.08 (7.08-7.10) [6]	64.0±13.9 [6]	37.4±6.81 [6]	1360±285 [6]	27.0±3.67 [5]
		イムデ ビマブ	600mg	7.08 (3.00-7.09) [6]	62.1±16.0 [6]	32.5±8.07 [6]

平均値±標準偏差 [例数] (T<sub>max</sub> は、中央値 (最小値-最大値))

T<sub>max</sub> : 最高血清中濃度到達時間、C<sub>max</sub> : 皮下注射後の最高血清中濃度、C<sub>28</sub> : 投与 28 日後の血清中濃度、AUC<sub>0-28</sub> : 投与 28 日後までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub> : 半減期

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

##### 2) 外国人の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした単回点滴静注時の血清中濃度 (COV-2067 試験) (外国人データ)<sup>25)</sup>

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、海外第 I/II/III 相試験 (COV-2067 試験) において、本剤 1200mg (カシリビマブ及びイムデビマブ各 600mg)、2400mg (各 1200mg) 又は 8000mg (各 4000mg) を 60 分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった。

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

	用量 (mg)	C <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (mg/L)	C <sub>28</sub> <sup>注2)</sup> (mg/L)
カシリビマブ	600mg	192±80.9 [183]	46.2±22.3 [144]
	1200mg	331±109 [807]	78.0±28.6 [926]
	4000mg	1077±323 [631]	255±88.2 [791]
イムデビマブ	600mg	198±84.8 [196]	38.5±19.7 [144]
	1200mg	331±114 [846]	63.8±23.9 [926]
	4000mg	1073±309 [647]	207±74.0 [774]

平均値±標準偏差 [例数]

注 1) 点滴静注直後の血清中濃度

注 2) 投与 28 日後の血清中濃度

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

3) 外国人の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした単回点滴静注時又は単回皮下注射時の血清中濃度（COV-20145 試験）（外国人データ）<sup>27)</sup>

18 歳以上の無症状陽性者又は重症化リスク因子を持たない SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、本剤 300～2400mg（カシリビマブ及びイムデビマブ各 150～1200mg）を 60 分かけて単回点滴静注した際の投与後 6 日時点の血清中濃度、及び本剤 600～1200mg（各 300～600mg）を皮下注射した際の投与後 6 日時点の血清中濃度は以下の通りであった。

外国人の SARS-CoV-2 による感染症患者における単回点滴静注及び皮下注射時の  
投与後 6 日のカシリビマブ及びイムデビマブの血清中濃度

各用量 (mg)	投与経路	カシリビマブ濃度 (mg/L、投与後 6 日)	イムデビマブ濃度 (mg/L、投与後 6 日)
150	点滴静注	24.4 ± 15.1 [104]	23.3 ± 14.4 [104]
300	点滴静注	39.8 ± 11.8 [106]	37.5 ± 11.5 [106]
600	点滴静注	86.5 ± 23.0 [109]	81.2 ± 20.9 [109]
1200	点滴静注	166 ± 46.3 [109]	151 ± 41.9 [109]
300	皮下注射	28.3 ± 8.94 [108]	27.0 ± 7.96 [108]
600	皮下注射	55.0 ± 18.9 [108]	53.1 ± 17.0 [108]

平均値±標準偏差 [例数]

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。



4) 単回皮下注射時の血清中濃度 (COV-2069 試験) (外国人データ)<sup>28)</sup>

家庭内の SARS-CoV-2 感染者と同居している 12 歳以上の無症状陽性者及び陰性者を対象に、本剤 1200mg (カシリビマブ及びイムデビマブ各 600mg) を単回皮下注射した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

外国人の SARS-CoV-2 による感染症患者との濃厚接触者における単回皮下注射時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	検査 <sup>注1)</sup>	T <sub>max</sub> (日)	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>28</sub> (mg/L)	AUC <sub>0-28</sub> (日・mg/L)	t <sub>1/2</sub> (日)
カシリビマブ	陰性	6.88 (2.82-85.7) [12]	56.6 ±24.4 [12]	30.4 ±11.9 [83]	1095 ±418 [12]	32.4 ±9.46 [10]
	陽性	6.28 (2.92-7.74) [4]	47.5 ±12.9 [4]	33.5 ±12.3 [9]	980 ±216 [4]	30.2 ±5.27 [4]
イムデビマブ	陰性	4.37 (2.80-13.8) [12]	56.0 ±24.1 [12]	24.6 ±9.65 [84]	1041 ±410 [12]	27.0 ±7.56 [10]
	陽性	6.28 (2.92-7.74) [4]	46.1 ±13.8 [4]	26.9 ±9.12 [9]	860 ±184 [4]	26.6 ±5.42 [4]

平均値±標準偏差 [例数] (T<sub>max</sub> は、中央値 (最小値-最大値))

T<sub>max</sub>: 最高血清中濃度到達時間、C<sub>max</sub>: 皮下注射後の最高血清中濃度、C<sub>28</sub>: 投与 28 日後の血清中濃度、AUC<sub>0-28</sub>: 投与 28 日後までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>: 半減期

注 1) SARS-CoV-2 RT-qPCR 検査

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

消失半減期

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考<sup>29)</sup>>

カニクイザルに単回静脈内投与後の総カシリビマブ、総イムデビマブ及び総 REGN-COV2 (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は 53.6~77.6 mL/kg とサル の血漿容積 (約 45mL/kg) と同程度であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考<sup>29)</sup>>

IgG1 はサル及びヒトにおいては主に妊娠後期に血液胎盤関門を通過することが知られており、本剤は IgG1 製剤であるため胎盤を通過する可能性があると思定される。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考<sup>30)</sup>>

多くの免疫グロブリンはヒト乳汁中に排泄されるが、カニクイザルの母乳からの免疫グロブリンの経口吸収は少ないと予想される。

(4) 髄液への移行性

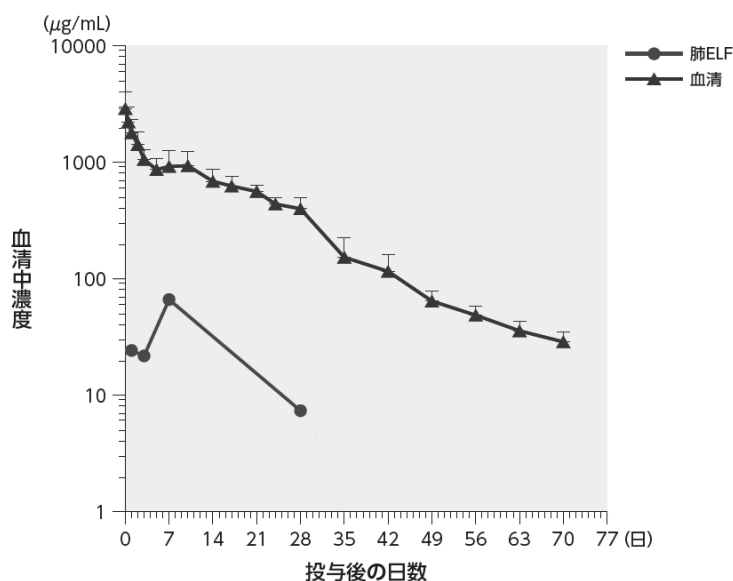
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

肺気道上皮被覆液中の総 REGN-COV2 濃度 (カニクイザル)<sup>31)</sup>

肺気道上皮被覆液 (ELF) への分布状況を検討するために、抗体 1 種当たり 50mg/kg (REGN-COV2 として 100mg/kg) 単回投与群について、投与後 28 日間の気管支肺胞洗浄液 (BALF) を経時的にサンプリングした。この BALF を用いることで得られた肺 ELF 中濃度推移の特徴として、投与後初期の吸収相の後に消失相が認められ、血清中濃度推移と概して並行した。肺 ELF 中 REGN-COV2 濃度は、投与約 7 日後に  $C_{max}$  ( $67.6 \mu\text{g/mL}$ ) に達し、個別別の肺 ELF 中濃度は血清中に対して 1~5% の範囲内であった。投与後 28 日間の肺 ELF 中 REGN-COV2 濃度は  $5 \mu\text{g/mL}$  以上を維持していた。

雄カニクイザルにカシリビマブ及びイムデビマブを併用でそれぞれ 50mg/kg の用量で  
単回投与後の血清中及び肺気道上皮被覆液中の総 REGN-COV2 濃度推移



試験方法: 肺 ELF への分布状況を検討するために、抗体 1 種当たり 50mg/kg (REGN-COV2 として 100mg/kg) を、雄カニクイザル (n=4) に単回投与した際の薬物動態パラメーターを測定した。

注: 血清は平均値+標準偏差で示した。

肺 ELF: 投与 1 日後及び 28 日後は n=2 例の平均値、投与 3 日後及び 7 日後は n=1 例の値で示した。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考<sup>32)</sup>>

バイオテクノロジー応用医薬品である抗体の代謝は、通常、分子量の小さいペプチド及びアミノ酸への分解であり、その代謝経路は一般的によく分かっているとされている。カシリビマブ・イムデビマブも同様の代謝を受けると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考<sup>20)</sup>>

カシリビマブ及びイムデビマブはタンパク質であるため、アミノ酸に異化され、内因性アミノ酸プールに加わった後に内因性タンパク質に取り込まれると予想される。多くの免疫グロブリンはヒト乳汁中に排泄されるが、カニクイザルの母乳からの免疫グロブリンの経口吸収は少ないと予

想される。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

＜SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制＞

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

＜解説＞

SARS-CoV-2 による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンによる予防の代替となるものではない。本剤の効能又は効果は「SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制」である点に留意すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

2.1 本剤の成分に対して、重篤な過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避ける必要があることから設定した。本剤の成分については「Ⅳ. 2. 製剤の組成」を参照すること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11. 1. 1 参照]

＜解説＞

8.1 <主な症状> 蕁麻疹、そう痒、紅潮、嘔気、嘔吐、下痢、呼吸困難、喘鳴、めまい、血圧低下、意識消失 等である。

<対処法> 観察を十分に行い、上記のような異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。

<有害事象<sup>※1</sup>の発現頻度> 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（COV-2067 試験）の第Ⅲ相パートにおいて、本剤投与中又は投与 29 日目までに発現したグレード 2 以上のアナフィラキシーを含む過敏症の発現割合は、プラセボ群 0.1%未満（1/1843 例）、本剤 1200mg（カシリビマブ及びイムデビマブ各 600mg）群 0%（0/827 例）、本剤 2400mg（各 1200mg）群 0.1%未満（1/1849 例）であった（データカットオフ時点：2021 年 2 月 18 日）。

※1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（COV-2067 試験）では、以下の事前に規定した有害事象<sup>※2</sup>のみを収集した。

-試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象<sup>※3</sup>（過敏症反応、infusion reaction 及び医療機関受診に至った有害事象、投与 29 日目まで）

-試験治療下で発現した重篤な有害事象（投与 29 日目まで）

-試験治療下で発現した因果関係あり（医師判断）と判断した重篤な有害事象（投与 30 日目から 169 日目まで）

※2 有害事象のグレードは NCI-CTCAE ver. 5.0、用語は MedDRA ver. 23.1 に準拠

※3 試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象を以下のように定義した。

- グレード 2 以上の infusion reaction で、治験薬投与中又は投与 4 日目までに発現した事象
- グレード 2 以上の過敏症反応で、治験薬投与中又は投与 29 日目までに発現した事象
- (第Ⅲ相のみ) 医療機関を受診する原因となった投与 29 日目までに発現した有害事象で、SARS-CoV-2 による感染症との関連性は問わない。

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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

<解説>

臨床試験での十分な使用経験がないことから設定した。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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

<解説>

本剤の乳汁移行に関する情報はないことから設定した。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

12 歳未満の小児を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、情報が得られていないことから設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

本剤の臨床試験における高齢者の使用経験は限られている。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

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

##### 11.1.2 infusion reaction (0.2%)

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

発現頻度は COV-2067 試験から集計した。

<解説>

11.1.1 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」を参照すること。

#### 11.1.2

<主な症状> 発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい 等である。

<対処法> 上記のような異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

<有害事象<sup>※1</sup>の発現頻度> 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（COV-2067 試験）の第Ⅲ相パートにおいて、本剤投与中又は投与4日目までに発現したグレード2以上の infusion reaction の発現割合は、プラセボ群 0% (0/1843 例)、本剤 1200mg 群 0.2% (2/827 例)、本剤 2400mg 群 0.1%未満 (1/1849 例) であった（データカットオフ時点：2021年2月18日）。

※1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（COV-2067 試験）では、以下の事前に規定した有害事象<sup>※2</sup>のみを収集した。

-試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象<sup>※3</sup>（過敏症反応、infusion reaction 及び医療機関受診に至った有害事象、投与29日目まで）

-試験治療下で発現した重篤な有害事象（投与29日目まで）

-試験治療下で発現した因果関係あり（医師判断）と判断した重篤な有害事象（投与30日目から169日目まで）

※2 有害事象のグレードは NCI-CTCAE ver. 5.0、用語は MedDRA ver. 23.1 に準拠

※3 試験治療下で発現した特に注目すべき有害事象を以下のように定義した。

- グレード 2 以上の infusion reaction で、治験薬投与中又は投与 4 日目までに発現した事象
- グレード 2 以上の過敏症反応で、治験薬投与中又は投与 29 日目までに発現した事象
- (第Ⅲ相のみ) 医療機関を受診する原因となった投与 29 日目までに発現した有害事象で、SARS-CoV-2 による感染症との関連性は問わない。

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、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。」である。

## (2) その他の副作用

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

発現頻度は COV-2067 試験から集計した。

### <解説>

海外第Ⅲ相試験（COV-2069 試験）及び海外第Ⅱ相試験（COV-20145 試験）の結果に基づき記載したため、頻度は不明である。

### <参考情報>

海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（COV-2067 試験）における SARS-CoV-2 による感染症の外来患者を対象とした第Ⅲ相パートのコホート 1 の本剤 1200mg 単回点滴静注群 827 例において、データカットオフ時点（2021 年 2 月 18 日時点）までに収集した重篤な副作用並びに中等度以上の過敏症及び Infusion Related Reaction、来院を要した副作用を集計した結果は以下の通りであった。

副作用名	発現件数
注入に伴う反応	1 件
頭痛	1 件
浮動性めまい	1 件
悪心	1 件

COV-2069 試験コホート A の本剤 1200mg 皮下注射群 1311 例においてデータカットオフ時点（2021 年 3 月 11 日時点）までに収集した 2%以上に発現した副作用は、注射部位反応 4.0%（53/1311 例）であった。コホート B の本剤 1200mg 皮下注射群 155 例においてデータカットオフ時点（2021 年 3 月 11 日時点）までに収集した 2%以上に発現した副作用は、注射部位反応 3.9%（6/155 例）であった。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない



## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### <用法共通>

14.1.1 調製前に約 20 分間室温に放置しておくこと。

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

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

##### <点滴静注>

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

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

##### <皮下注射>

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

#### 14.2 薬剤投与時の注意

##### <点滴静注>

14.2.1 0.2μm のインラインフィルターを通して投与すること。

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

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

##### <皮下注射>

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

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

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

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

##### <解説>

本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。点滴静注と皮下注射では薬剤の調製方法や投与時の注意が異なるため、使用時には十分注意すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

<解説>

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

本剤の投与後は患者の状態を注意深く観察し、SARS-CoV-2 感染症の徴候や症状の悪化がみられた場合には、SARS-CoV-2 感染症の重症度に応じた適切な治療を行うこと。

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意 5. 2」を参照すること。

15.1.2 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されていることを踏まえて設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>33)</sup>

カシリビマブ及びイムデビマブの安全性薬理評価は、GLP 下でのカニクイザル反復投与毒性試験において実施した。カシリビマブ又はイムデビマブをそれぞれ単剤 (50mg/kg) で週 1 回、計 4 回静脈内投与、又は併用で最高 300mg/kg (各抗体 150mg/kg) まで週 1 回、計 4 回静脈内又は皮下投与したとき、投薬に関連した心血管系 (心拍数、血圧及び心電図)、呼吸系 (呼吸数及び血中酸素飽和度)、並びに中枢神経系 (神経学的検査) に対する影響は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>34)</sup>

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、カシリビマブ又はイムデビマブをそれぞれ単剤 (50mg/kg) で週 1 回静脈内投与、又は併用で最高 300mg/kg (各抗体 150mg/kg) まで週 1 回静脈内又は皮下投与したとき、投薬に関連した有害な作用は認められなかった。本試験における無毒性量 (NOAEL) は、カシリビマブ又はイムデビマブの単剤で 50mg/kg、カシリビマブ+イムデビマブの併用で各抗体 150mg/kg (REGN-COV2 総投与量として 300mg/kg) と判断された。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験<sup>35)</sup>

カニクイザル 4 週間投与試験において、カシリビマブ及びイムデビマブを単剤又は併用で静脈内又は皮下投与したとき、投薬に関連した肉眼的及び組織学的変化は認められなかった。

#### (7) その他の特殊毒性

##### 組織交差反応性試験 (*in vitro*)<sup>36)</sup>

ビオチン化したカシリビマブ及びイムデビマブ (カシリビマブ・Bio 及びイムデビマブ・Bio) のヒト及びカニクイザル正常組織並びに代表的なヒト胎児組織に対する交差反応性を、各種組織の凍結切片を用いた免疫組織化学 (直接免疫ペルオキシダーゼ法) により検討した。1 及び 10 $\mu$ g/mL の濃度のカシリビマブ・Bio 又はイムデビマブ・Bio を各組織に適用して 1 時間インキュベート後、ABC 試薬及び DAB を用いて結合部位を可視化し、光学顕微鏡下での観察により評価した。評価したヒト及びカニクイザル組織のすべてにおいて、カシリビマブ・Bio 及びイム

デビマブ-Bio による染色は認められなかった。一方、陽性対照である SARS-CoV-2 の S タンパク質の UV レジンスポットスライドでは、カシリビマブ-Bio 及びイムデビマブ-Bio (1 及び 10 $\mu$ g/mL) の両方において中等度の染色が認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ロナプリーブ注射液セット 300 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>、注意一特例承認医薬品  
ロナプリーブ注射液セット 1332 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>、注意一特例承認医薬品  
注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：カシリビマブ（遺伝子組換え）該当しない  
イムデビマブ（遺伝子組換え）該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：24 箇月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

<解説>

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

ロナプリーブの治療を受ける患者さん・患者さんのご家族の方へ～点滴静脈注射を行う場合～

ロナプリーブの治療を受ける患者さん・患者さんのご家族の方へ～皮下注射を行う場合～

外来でロナプリーブの点滴静脈注射による治療を受ける患者さん・患者さんのご家族の方へ

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

2021年7月19日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日 <sup>※</sup>
旧販売名 ロナプリーブ点滴静注 セット 300	2021年7月19日	30300AMX00310	薬価基準未収載	2021年7月22日
ロナプリーブ注射液セ ット 300	2021年11月5日	30300AMX00459	薬価基準未収載	2021年7月22日

※医療機関に供給を開始した年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日※
旧販売名 ロナプリーブ点滴静注 セット 1332	2021年7月19日	30300AMX00311	薬価基準未収載	2021年7月22日
ロナプリーブ注射液セ ット 1332	2021年11月5日	30300AMX00460	薬価基準未収載	2021年7月22日

※医療機関に供給を開始した年月日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更年月日	変更内容
2021年11月5日	「SARS-CoV-2による感染症の発症抑制」の効能又は効果及び「単回皮下注射」の用法及び用量の追加、販売名変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

SARS-CoV-2による感染症（点滴静注）：2021年7月19日 ～ 2029年7月18日（8年間）

SARS-CoV-2による感染症（皮下注射）：2021年11月5日 ～ 2029年7月18日（残余期間）

SARS-CoV-2による感染症の発症抑制：2021年11月5日 ～ 2029年7月18日（残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロナプリーブ注射液セ ット 300	薬価基準未収載	薬価基準未収載※	199151201	薬価基準未収載
ロナプリーブ注射液セ ット 1332	薬価基準未収載	薬価基準未収載※	199152901	薬価基準未収載

※暫定コード：ロナプリーブ注射液セット 300 62505A0A1031

ロナプリーブ注射液セット 1332 62505A0A2038

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Baum A, et al. Science. 2020; 369: 1014-1018.
- 2) Weinreich DM, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 238-251.
- 3) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症対策推進本部事務連絡 (令和3年7月20日)
- 4) ロナプリーブ審査報告書
- 5) 臨床データパッケージ (2021年7月19日承認、CTD2.5.1.3)
- 6) 臨床データパッケージ (2021年11月5日承認、CTD2.5.1.2.3)
- 7) JV43180 試験 (国内試験) (2021年7月19日承認、CTD2.5.5.1.1、2.5.5.3、2.7.6.1.1)
- 8) COV-20145 試験 (2021年11月5日承認、CTD2.5.4.4、2.5.5、2.7.3.1.1.2、2.7.3.2.2、2.7.6.1.3)
- 9) COV-2067 試験 (2021年7月19日承認、CTD2.7.6.1.2)
- 10) COV-206 試験有効性結果 (2021年7月19日承認、CTD2.5.4.2)
- 11) COV-2067 試験安全性結果 (2021年7月19日承認、CTD2.5.5.2)
- 12) COVID-19 : Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, May 2020)
- 13) COV-2069 試験有効性結果 (2021年11月5日承認、CTD2.5.4.3)
- 14) COV-2069 試験安全性結果 (2021年11月5日承認、CTD2.5.5)
- 15) COV-2069 試験 (2021年11月5日承認、CTD2.7.3.1.1、2.7.4、2.7.6.1.2)
- 16) ウイルス中和試験 (2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 17) 低温電子顕微鏡を用いた SARS-CoV-2 RBD への結合特性 (2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 18) REGN10933 及び REGN10987 の SARS-CoV-2 RBD に対する競合的結合特性 (2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 19) 結合の特性 (2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 20) Antiviral Resistance (Section 15) (2021年8月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV™(casirivimab and imdevimab))
- 21) REGN10933 及び REGN10987 のスパイクタンパク質に対する中和試験 (2021年7月19日承認、CTD4.2.1.1-5)
- 22) エフェクター機能 (2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.7)
- 23) 抗体依存性増強 (2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 24) 効力を裏付ける試験 (in vivo) (2021年7月19日承認、CTD2.6.2.3)
- 25) JV43180 試験及び COV-2067 試験薬物動態結果 (2021年7月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 26) JV43180 試験薬物動態結果 (2021年11月5日承認、CTD2.7.2.2.2)
- 27) COV-20145 試験薬物動態結果 (2021年11月5日承認、CTD 2.7.2.3.1)
- 28) COV-2069 試験薬物動態結果 (2021年11月5日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 29) 分布 (2021年7月19日承認、CTD2.6.4.4)
- 30) 排泄 (2021年7月19日承認、CTD2.6.4.6)
- 31) カニクイザル肺気道上皮被覆液中の総 REGN-COV2 濃度 (2021年7月19日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 32) 代謝 (動物種間の比較) (2021年7月19日承認、CTD2.6.4.5)
- 33) 安全性薬理試験 (2021年7月19日承認、CTD2.6.2.5)
- 34) 反復投与毒性試験 (2021年7月19日承認、CTD2.6.6.3)
- 35) 局所刺激性試験 (2021年7月19日承認、CTD2.6.6.7)
- 36) その他の毒性試験 (2021年7月19日承認、CTD2.6.6.8)

### 2. その他の参考文献





## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/ron/div/>

