

令和4年8月30日（火）

**【照会先】**

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課  
課長補佐 松倉 裕二（内線 2746）  
審査調整官 荒川 裕司（内線 4233）  
（電話代表）03-5253-1111  
（直通電話）03-3595-2431

報道関係者各位

### 新型コロナウイルス治療薬の特例承認について

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

なお、添付文書は別添のとおりで。

販売名： エバシエルド筋注セット  
一般名： チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）  
申請者： アストラゼネカ株式会社  
申請日： 令和4年6月9日  
効能・効果： SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体  
チキサゲビマブ(遺伝子組換え)製剤/シルガビマブ(遺伝子組換え)製剤

貯法：2～8℃で保存  
有効期間：18カ月

# エバシールド<sup>®</sup>筋注セット

## EVUSHELD<sup>®</sup> Intramuscular Injection Set

生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

omicron株(B.1.1.529/BA.4系統及びBA.5系統)については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。なお、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制については、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討することとし、その際の用量は、チキサゲビマブ(遺伝子組換え)及びシルガビマブ(遺伝子組換え)としてそれぞれ300mgとすることを基本とすること。

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号

販売開始

### 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。

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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

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

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

#### 3.2 製剤の性状

販売名	エバシールド筋注セット	
有効成分	チキサゲビマブ	シルガビマブ
性状	無色～微黄色の澄明～乳 白光を呈する液	無色～微黄色の澄明～乳 白光を呈する液
pH	5.5～6.5	5.5～6.5
浸透圧比	1.0～1.5 (生理食塩液に対する比)	1.0～1.5 (生理食塩液に対する比)

### 4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

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

5.2 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1.1参照]

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

5.3 SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種が推奨されない者又は免疫機能低下等により SARS-CoV-2による感染症に

対するワクチン接種で十分な免疫応答が得られない可能性がある者に投与すること。

5.4 SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者ではない者に投与すること。SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者における有効性は示されていない。[17.1.2、17.1.3参照]

5.5 本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。

〈効能共通〉

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

### 6. 用法及び用量

〈SARS-CoV-2による感染症〉

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

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、チキサゲビマブ(遺伝子組換え)及びシルガビマブ(遺伝子組換え)としてそれぞれ150 mgを併用により筋肉内注射する。なお、SARS-CoV-2変異株の流行状況等に応じて、チキサゲビマブ(遺伝子組換え)及びシルガビマブ(遺伝子組換え)としてそれぞれ300mgを併用により筋肉内注射することもできる。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2による感染症〉

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

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

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

7.3 再投与時の安全性及び有効性を裏付けるデータは得られていない。

### 8. 重要な基本的注意

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

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

### 9.1.1 心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与後に心血管疾患に関連する徴候又は症状が認められた場合は、速やかに受診するよう患者を指導すること。海外第III相試験（PROVENT試験）において心筋梗塞、心不全等の重篤な心血管系事象の発現割合がプラセボ投与例（0.3%）に比べ、本剤投与例（0.7%）で高い傾向が報告されており、本剤投与例で発現が報告された患者はいずれも心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者であった。

### 9.5 妊婦

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

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.参照]

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
局所症状(注射部位)	注射部位反応	
過敏症		発疹・蕁麻疹
その他		注射に伴う反応

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

#### 14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

#### 14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

#### 14.1.3 バイアルは振盪しないこと。

#### 14.1.4 それぞれ別の滅菌シリンジで、チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤のバイアルから抜き取ること。

#### 14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、シリンジに抜き取り後は速やかに投与すること。シリンジに抜き取り後すぐに使用せず保存する場合、2～8℃又は室温（25℃まで）で保存し、4時間以内に使用すること。

#### 14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

#### 14.2.1 別々のシリンジに抜き取った各製剤を別々の部位に逐次筋肉内注射すること。投与部位は左右の臀部とすること。

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 〈SARS-CoV-2による感染症〉

#### 15.1.1 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、SARS-CoV-2

による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

健康成人に本剤300mg（チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mg）を単回筋肉内投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ<sup>1)</sup>）。

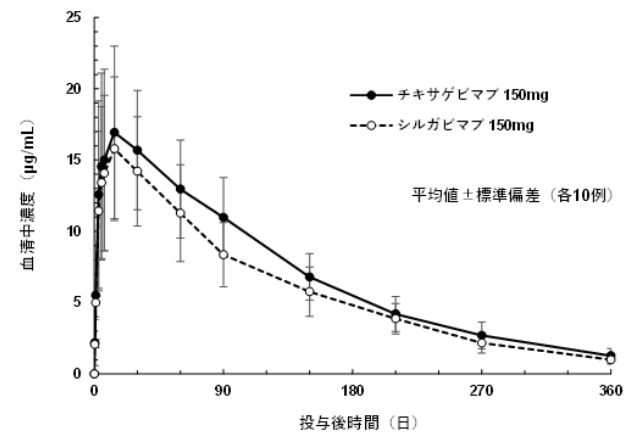


図16-1 健康成人における単回筋肉内投与時の血清中濃度推移（外国人データ）

表16-1 健康成人における単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

	用量 (mg)	T <sub>max</sub> (day)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·day/mL)	T <sub>1/2</sub> (day)
チキサゲビマブ	150	13.96 [3.05-29.99]	16.52 (35.56)	2526 (29.75)	87.76 (14.56)
シルガビマブ	150	13.98 [3.05-60.23]	15.27 (38.53)	2130 (31.25)	79.78 (9.649)

各10例、幾何平均値（変動係数%）、T<sub>max</sub>：中央値〔範囲〕、T<sub>1/2</sub>：算術平均値（標準偏差）

日本人健康成人に本剤600mg（チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg）を単回筋肉内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

表16-2 日本人健康成人における単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	T <sub>max</sub> (day)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-30d</sub> (µg·day/mL)
チキサゲビマブ	300	10.54 [5.04-14.03]	39.29 (36.37)	1021 (34.70)
シルガビマブ	300	14.03 [3.09-30.05]	37.90 (42.84)	963.7 (43.04)

各6例、幾何平均値（変動係数%）、T<sub>max</sub>：中央値〔範囲〕

### 16.2 吸収

日本人健康成人に本剤600mg（チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg）を単回筋肉内投与した際の絶対バイオアベイラビリティは、チキサゲビマブ及びシルガビマブについてそれぞれ57.84%及び54.04%であった<sup>2)</sup>。

### 16.5 排泄

母集団薬物動態解析で推定したチキサゲビマブ及びシルガビマブの消失半減期（中央値）はそれぞれ89日及び84日であり、静脈内投与時のクリアランスはいずれも0.041L/dayであった（外国人データ<sup>3)</sup>）。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (SARS-CoV-2による感染症)

##### 17.1.1 国際共同第III相試験(TACKLE試験)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>4)</sup>であり、本剤600mg(チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mgを逐次投与)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、ベースライン時に入院しておらず、症状発現から7日以内に治験薬を投与した被験者(mFAS)における治験薬投与後29日目までのSARS-CoV-2による感染症の重症化又は理由を問わない死亡の発現(イベント)に基づく相対リスク減少率[(1-本剤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]であった。

主要解析(投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに84日)では、イベント発現割合は本剤群4.4%(18/407例)、プラセボ群8.9%(37/415例)であり、相対リスク減少率は50%(95%信頼区間:15%, 71%)であった(p=0.010)。mFASにおける日本人は9例(本剤600mg群6例、プラセボ群3例)であり、いずれの被験者でもイベントは認められなかった。

表17-1 主要評価項目に対する有効性(主要解析)

	本剤600mg群	プラセボ群
イベント発現割合	4.4%(18/407例)	8.9%(37/415例)
相対リスク減少率 <sup>注1)</sup>	50%(95%信頼区間:15%, 71%)	
p値 <sup>注2)</sup>	0.010	

注1) 症状発現からの日数(5日以下、5日超)及びSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク(高、低)を層別因子としたMantel-Haenszel法により推定

注2) 有意水準両側5%、症状発現からの日数(5日以下、5日超)及びSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク(高、低)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2のとおりであった。

表17-2 主な選択・除外基準

選択基準	
1.SARS-CoV-2陽性(組入れ前3日以内に採取された口咽頭、鼻咽頭、鼻腔スワブ、唾液等の検体を用いた抗原検査又は核酸検査により確認)	
2.WHOのClinical Progression Scaleスコアが>1かつ<4 <sup>a)</sup>	
3.軽症から中等症のSARS-CoV-2による感染症の症状 <sup>b)</sup> 発現が治験薬投与前7日以内であり、かつ治験薬投与前24時間以内においてSARS-CoV-2による感染症の症状 <sup>c)</sup> が1つ以上認められる	
4.治験薬投与前24時間以内の酸素飽和度が92%以上(室内気) <sup>d)</sup>	
除外基準	
1.SARS-CoV-2による感染症による入院歴がある者又は入院中である(経過観察又は感染拡散防止の理由のみでの入院を除く)	
2.治験責任(分担)医師により、入院又は診療室や救急室での救急治療が必要であると判断される	
3.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤(承認の有無を問わない)の接種歴若しくは投与歴がある、又は組入れ後に接種若しくは投与する予定がある	

a) スコアが>1かつ<4は、非入院かつ症候性の患者が該当<sup>5)</sup>

b) 主観的発熱又は発熱感、咳嗽、安静時又は労作時の息切れ又は呼吸困難、咽喉痛、体の痛み又は筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、鼻閉塞又は鼻閉、鼻汁、新たな味覚消失又は嗅覚消失、悪心又は嘔吐、下痢、体温37.8°C/100°F超、新たな錯乱(60歳以上のみ)、食欲不振又は摂食量減少(60歳以上のみ)、酸素投与の必要量の増加(ベースライン時に酸素投与を受けていた場合のみ)

c) 咳嗽、咽喉痛、安静時又は労作時の息切れ又は呼吸困難、体の痛み又は筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、鼻閉塞又は鼻閉、鼻汁、悪心又は嘔吐、下痢、新たな味覚消失又は嗅覚消失

d) 肺の基礎疾患を有し、長期的に酸素補給を受けている患者を除く

本剤群の主要解析時点(投与後追跡期間の中央値は84日)の副作用の発現割合は5.1%(23/452例)であり、発現割合が1%以上の副作用は注射部位疼痛1.8%(8/452例)であった。

#### (SARS-CoV-2による感染症の発症抑制)

##### 17.1.2 海外第III相試験(PROVENT試験)

SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又はSARS-CoV-2の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる18歳以上の被験者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>6)</sup>であり、本剤300mg(チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後183日目までのSARS-CoV-2による感染症の症状の発現、かつRT-PCR陽性の確認(イベント)に基づく相対リスク減少率[(1-本剤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]であった。

主要解析(投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに83日)では、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測の被験者(FPAS)において、イベント発現割合は本剤群0.2%(8/3441例)、プラセボ群1.0%(17/1731例)であり、相対リスク減少率は77%(95%信頼区間:46%, 90%)であった(p<0.001)。

表17-3 主要評価項目に対する有効性

	本剤300mg群	プラセボ群
ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測(FPAS、主要解析)		
イベント発現割合	0.2%(8/3441例)	1.0%(17/1731例)
相対リスク減少率 <sup>注1)</sup>	77%(95%信頼区間:46%, 90%)	
p値 <sup>注2)</sup>	<0.001	
ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陽性		
イベント発現割合	15.8%(3/19例)	0%(0/6例)
相対リスク減少率 <sup>注1)</sup>	算出できず	
全体		
イベント発現割合	0.3%(11/3460例)	1.0%(17/1737例)
相対リスク減少率 <sup>注1)</sup>	68%(95%信頼区間:32%, 85%)	

注1) 投与群及び同意取得時の年齢(60歳以上、60歳未満)を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定

注2) 有意水準両側5%

より長期間の有効性を検討するために行った追加解析(投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに196日)では、FPASにおいて、イベント発現割合は本剤群0.3%(11/3441例)、プラセボ群1.8%(31/1731例)であり、相対リスク減少率は83%(95%信頼区間:66%, 91%)であった(p<0.001)。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-4のとおりであった。

表17-4 主な選択・除外基準

選択基準	<p>1.以下のいずれかに該当する</p> <p>(a)以下の要因を有するワクチンの効果が不十分と考えられる又は接種が推奨されない者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・60歳以上</li> <li>・肥満(BMI30kg/m<sup>2</sup>以上)</li> <li>・うっ血性心不全</li> <li>・慢性閉塞性肺疾患</li> <li>・慢性腎臓病(GFR30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)</li> <li>・慢性肝疾患</li> <li>・免疫抑制状態(固形臓器移植、血液又は骨髄移植、免疫不全症、HIV、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤の使用)</li> <li>・既承認のワクチンに対して重度の有害事象又は重篤な有害事象の既往歴がある</li> </ul> <p>(b)以下に該当するSARS-CoV-2感染リスクが高い場所又は状況に置かれる者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・長期療養施設(高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等)の職員を含む医療従事者</li> <li>・SARS-CoV-2感染リスクの高い業種に従事する者(食肉加工工場等)</li> <li>・混雑した環境(兵舎、軍用艦、狭い職場環境等)で居住又は労働を行う軍人</li> <li>・寄宿生活を行う学生</li> <li>・その他、同様に接近した又は混雑した環境で生活する者</li> </ul> <p>2.スクリーニング時にSARS-CoV-2血清学的検査が陰性である</p> <p>3.組入れ前1カ月以内に基礎疾患の悪化による治療法の重大な変更又は入院がなく、組入れ時に状態の急激な変化がないと治験責任(分担)医師により判断される</p>
除外基準	<p>1.無作為化の前日又は当日に、発熱(37.8°C超)を含む重大な感染症又はその他の急性疾患がある</p> <p>2.スクリーニング時に、SARS-CoV-2感染又はSARS-CoV-2抗体陽性の既往がある</p> <p>3.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤(承認の有無を問わない)の接種歴若しくは投与歴がある、又は追跡期間中に接種若しくは投与する予定がある</p>

本剤群の追加解析時点(投与後追跡期間の中央値は137日)の副作用の発現割合は8.5%(293/3461例)であり、発現割合が1%以上の副作用は頭痛1.7%(59/3461例)及び疲労1.2%(43/3461例)であった。

### 17.1.3 海外第III相試験(STORM CHASER試験)

SARS-CoV-2感染者と接触した可能性があり、SARS-CoV-2による感染症を発症するリスクがある18歳以上の被験者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>7)</sup>であり、本剤300mg(チキサゲピマブ150mg及びシルガピマブ150mgを逐次投与)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後183日目までのSARS-CoV-2による感染症の症状の発現、かつRT-PCR陽性の確認(イベント)に基づく相対リスク減少率[(1-本剤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]であった。

主要解析(投与後追跡期間の中央値は本剤群49日、プラセボ群48日)では、全体集団(FAS)において、イベント発現割合は本剤群3.1%(23/749例)、プラセボ群4.6%(17/372例)であり、相対リスク減少率は33%(95%信頼区間:-26%, 65%)であった(p=0.212)。

表17-5 主要評価項目に対する有効性(主要解析)

	本剤300mg群	プラセボ群
イベント発現割合	3.1%(23/749例)	4.6%(17/372例)
相対リスク減少率 <sup>注1)</sup>	33%(95%信頼区間:-26%, 65%)	
p値 <sup>注2)</sup>	0.212	

注1)投与群を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定

注2)有意水準両側5%

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-6のとおりであった。

表17-6 主な選択・除外基準

選択基準	<p>1.登録時点で、検査でSARS-CoV-2感染が確認された者(症状の有無は問わない)に8日以内に接触した可能性があり、SARS-CoV-2による感染症を発症する差し迫ったリスクを有する(以下に該当する者と定義)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・長期療養施設(高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等)の入居者、医療従事者及びその他の職員</li> <li>・SARS-CoV-2感染リスクの高い業種に従事する者(食肉加工工場等)</li> <li>・軍関係の施設(兵舎、軍用艦、狭い職場環境等)にいる軍人及び一般市民</li> <li>・医療施設の医療従事者及びその他の職員</li> <li>・寄宿生活を行う学生</li> <li>・初発患者と同居している者を含む家庭内接触者</li> <li>・その他、同様に接近した又は混雑した環境にいる者</li> </ul> <p>2.治験薬投与前10日以内にSARS-CoV-2による感染症の症状がない</p> <p>3.スクリーニング時にSARS-CoV-2血清学的検査が陰性である</p>
除外基準	<p>1.スクリーニング時に、SARS-CoV-2感染又はSARS-CoV-2抗体陽性の既往がある</p> <p>2.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤(承認の有無を問わない)の接種歴若しくは投与歴がある、又は追跡期間中に接種若しくは投与する予定がある</p>

本剤群の追加解析時点(投与後追跡期間の中央値は121日)の副作用の発現割合は4.5%(34/749例)であり、発現割合が1%以上の副作用は頭痛1.2%(9/749例)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

チキサゲピマブ及びシルガピマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)上の各抗体が互いに重複しない部位に同時に結合し、SARS-CoV-2に対する中和作用を示す<sup>8),9),10)</sup>。なお、*in vitro*において、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、抗体依存性細胞貪食(ADCP)、抗体依存性補体沈着(ADCD)及び抗体依存性ナチュラルキラー細胞活性(ADNKA)はほぼ認められなかった<sup>8),11)</sup>。

### 18.2 *In vitro*におけるウイルス中和活性

野生型のSARS-CoV-2の臨床分離株(USA-WA1/2020株)に対して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用は濃度依存的な中和作用を示し、50%有効濃度(EC<sub>50</sub>)は10ng/mLであった(Vero E6細胞)<sup>8),12)</sup>。

alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、delta株(B.1.617.2系統)、iota株(B.1.526系統)、kappa株(B.1.617.1系統)及びepsilon株(B.1.427/B.1.429系統)の臨床分離株に対して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用の中和活性のEC<sub>50</sub>は野生型の0.3~3.8倍であった<sup>13)</sup>。また、alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、delta株(B.1.617.2、AY.1/AY.2系統)、eta株(B.1.525系統)、iota株(B.1.526系統)、kappa株(B.1.617.1系統)、lambda株(C.37系統)、mu株(B.1.621系統)、epsilon株(B.1.427/B.1.429系統)及びzeta株(P.2系統)のスパイクタンパク質の主要変異を有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用の中和活性のEC<sub>50</sub>は野生型の0.7~7.5倍であった<sup>13)</sup>。

Omicron株(B.1.1.529系統)のうち、BA.1、BA.1.1及びBA.2系統の臨床分離株に対して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用の中和活性のEC<sub>50</sub>はそれぞれ野生型の12~30、176及び5.4倍であった<sup>14)</sup>。また、BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.3及びBA.4/BA.5系統のスパイクタンパク質の主要変異を有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲピマブ及びシルガピマブ併用の中和活性のEC<sub>50</sub>はそれぞれ野生型の132~183、424、3.2、5、16及び33~65倍であった<sup>14)</sup>。

## 18.3 耐性

### 18.3.1 非臨床試験成績

SARS-CoV-2又はSARS-CoV-2のスパイクタンパク質を発現する組換え水痘性口内炎ウイルスをチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用下で継代培養したところ逃避変異は同定されなかった<sup>15),16)</sup>。

### 18.3.2 臨床試験成績

TACKLE試験において、ベースライン時点及び治験薬投与後におけるSARS-CoV-2スパイクタンパク質の塩基配列データが得られた本剤群の18例のうち、6例で本剤投与後にアレレル頻度3%以上の新たな変異が計35種類認められた。そのうち16種類の変異をそれぞれ有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性が検討され、EC<sub>50</sub>は野生型の10倍未満であった<sup>4)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 チキサゲビマブ(遺伝子組換え)

#### 一般的名称

チキサゲビマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Tixagevimab (Genetical Recombination)

#### 本質

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

### 19.2 シルガビマブ(遺伝子組換え)

#### 一般的名称

シルガビマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Cilgavimab (Genetical Recombination)

#### 本質

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

## 20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

チキサゲビマブ製剤1.5mL×1バイアル及び

シルガビマブ製剤1.5mL×1バイアル

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第I相試験(D8850C00001試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2.2)
- 2) 社内資料：国内第I相試験(D8850C00005試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 3) 社内資料：AZD7442の薬物動態(消失)(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.2.3.1.5)
- 4) 社内資料：国際共同第III相試験(TACKLE試験)(2022年MM月DD日承認、治療CTD2.7.6.2.2)
- 5) WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. Lancet Infect Dis. 2020;20(8):e192-7
- 6) Levin MJ, et al. N Engl J Med. 2022;386(23):2188-200

7) 社内資料：海外第III相試験(STORM CHASER試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2.4)

8) Loo YM, et al. Sci Transl Med. 2022:eabl8124

9) Zost SJ, et al. Nature. 2020;584(7821):443-9.

10) 社内資料：結合キネティクスと作用機序(MCBS7442-0001試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.1)

11) 社内資料：FcのTM置換によるFcエフェクター機能低下(MCBS7442-0007試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.9)

12) 社内資料：SARS-CoV-2に対する中和活性(MCBS7442-0003試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.5)

13) 社内資料：Antiviral Resistance Information(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.10.1、CTD2.6.2.2.10.3)

14) 社内資料：Omicron株に対する中和活性

15) 社内資料：耐性に関連するアミノ酸置換の特定を目的とした中和作用に対するエスケープ変異株の検出(MCBS7442-0010試験)(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.10.2)

16) Dong J, et al. Nature Microbiology. 2021;6:1233-44.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

® : アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2022

