審議結果報告書

令 和 ３ 年 ９ 月 ２７ 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ゼビュディ点滴静注液500mg
［一　般　名］　ソトロビマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　令和３年９月６日

［審 議 結 果］

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

本品目については、令和３年９月 27 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の３第１項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
3. 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して４ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の２第３項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

特例承認に係る報告書

令和 3 年 9 月 22 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　ゼビュディ点滴静注液 500 mg
［一　般　名］　ソトロビマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 9 月 6 日
［剤形・含量］　1 バイアル（8 mL）中にソトロビマブ（遺伝子組換え）500 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　ソトロ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 438 及び 444 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Leu 及び Ser に置換されている。ソトロビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソトロビマブは、457 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Sotrovimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, the amino acid residues at positions 438 and 444 are substituted by Leu and Ser, respectively. Sotrovimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Sotrovimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 457 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　造］

アミノ酸配列：

L 鎖

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQTVS STSLAWYQQK PGQAPRLLIY

GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QHDTSLTFGG

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYPFT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW

ISTYQGNTNY AQKFQGRVTM TTDTSTTTGY MELRRLRSDD TAVYYCARDY

TRGAWFGESL IGGFDNWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA

ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS

SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV

FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK

PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK

GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN

YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVLHE ALHSHYTQKS

LSLSPGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

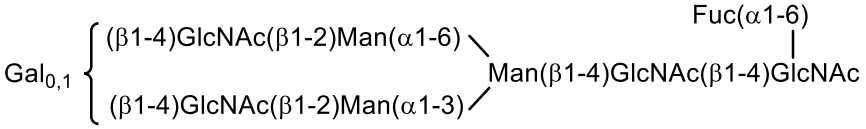
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C230、H 鎖 C236－H 鎖 C236、H 鎖 C239－H 鎖 C239

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 Q1

糖鎖結合：H 鎖 N307

部分的プロセシング：H 鎖 G456、K457

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：$C_{6492}H_{10060}N_{1744}O_{2038}S_{40}$（タンパク質部分、4 本鎖）
分子量：約 149,000

［特 記 事 項］本品目は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当する品目として取り扱われた［医薬品審査管理課長通知（令和 3 年 9 月 3 日付け薬生薬審発 0903 第 1 号）］。
「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて（その 2）」（令和 3 年 6 月 17 日付け薬生薬審 0617 第 9 号、薬生機審発 0617 第 1 号）に基づく優先審査

［審査担当部］　新薬審査第四部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
SARS-CoV-2 による感染症

［用法及び用量］
通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ソトロビマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を単回点滴静注する。

［承認条件等］
1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
   (1) 第 1 号関係
   本剤は、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、追加の臨床試験の成績がとりまとめられ次第、速やかに報告すること。
   (2) 第 2 号関係
   本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
   (3) 第 3 号関係
   本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
   (4) 第 4 号関係

本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
   (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
   (2) 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
   (3) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 4 ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

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

別　紙

特例承認に係る報告（1）

令和 3 年 9 月 9 日

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

申請品目

［販　売　名］　ゼビュディ点滴静注液 500 mg
［一　般　名］　ソトロビマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 9 月 6 日
［剤形・含量］　1 バイアル（8 mL）中にソトロビマブ（遺伝子組換え）500 mg を含有する注射剤

［申請時の効能・効果］
SARS-CoV-2 による感染症

［申請時の用法・用量］
通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ソトロビマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を単回点滴静注する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 17
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 33
9. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価 33

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

本邦においては、2020 年 1 月 15 日に SARS-CoV-2 に感染した 1 例目の患者が確認され、2020 年 2 月 1 日、新型コロナウイルス感染症[2)]が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）に基づく指定感染症[3)]及び検疫法に基づく検疫感染症[4)]に指定された。2021 年 9 月 6 日現在、本邦における感染者（PCR 陽性）は 1,571,372 例、入院治療等を要する者は 184,732 例（うち、重症者は 2,198 例）、退院又は療養解除となった者は 1,364,300 例、死亡は 16,354 例と報告されている[5)]。

ソトロビマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、米国 Vir Biotechnology, Inc により創製された、SARS-CoV-2 の S タンパク質上の受容体結合ドメイン（以下、「RBD」）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、宿主細胞への SARS-CoV-2 の侵入を阻害すると考えられている。

今般、申請者は、米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られていること、及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）等の成績に基づき、本品目は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして、特例承認に係る承認申請を行った。なお、本報告書は「特例承認を求める申請が検討されている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 3 年 9 月 3 日付け薬生薬審発 0903 第 1 号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

20[redacted] 年に SARS-CoV 感染歴を有する患者の B 細胞に由来する抗体 S309 から得られた軽鎖及び重鎖のアミノ酸配列をもとに、重鎖相補性決定領域に抗体生産性の観点から 1 つのアミノ酸変異及び半減期の延長を目的として重鎖 Fc 領域に FcRn 結合親和性を向上させる 2 つのアミノ酸変異を導入した配列に対応して合成した遺伝子断片を用いて、本薬の重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体がそれぞれ構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、選択用抗生物質を含む培地による培養を経て [redacted] bank が調製された。また、[redacted] bank 調製の過程で得られた細胞から本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB が調製された。

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

---

1) 2020 年 2 月 1 日～8 月 5 日に感染症発生動向調査へ届け出られた 29,601 例の届出時の症状［感染症週報 2020 年通巻第 22 巻 31・32 合併号：https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-31-32.pdf（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）］

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

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

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

5) 厚生労働省：https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）

MCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の[redacted]はない。なお、申請者は、WCB について現在適格性評価を実施中であり、適格性が確認された後に WCB を製造用細胞株とする予定であると説明している。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、MCB の解凍及び種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ウイルス不活化、デプスろ過、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外・透析ろ過、原薬調製、最終ろ過・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]を除く[redacted]とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

Stable pool bank、MCB 及び EOPCB について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られた未加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験及びレトロウイルス試験（[redacted]による[redacted]及び[redacted]による[redacted]）が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未加工／未精製バルクに対するバイオバーデン、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]			
[redacted]ウイルス不活化				
[redacted]クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	＞19.41	15.70	＞11.68	＞13.60

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発工程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれ、製法 A、製法 B、製法 C、製法 D 及び申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B：[redacted]の変更、[redacted]の最適化
- 製法 B から製法 C：MCB の導入[6)]、[redacted]、処方等の変更、[redacted]及び[redacted]の最適化
- 製法 C から製法 D：[redacted]の変更、[redacted]の最適化
- 製法 D から申請製法：[redacted]、[redacted]、[redacted]の[redacted]及び[redacted]の変更、[redacted]及び[redacted]の最適化

[6)] MCB の導入以前のロットの製造には、[redacted] bank が使用された

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験では、製法 B の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（ピログルタミル化、酸化、脱アミド化、Asn スクシンイミド化、Asp 異性化）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的化学的性質	分子量、熱安定性、吸光係数、サイズバリアント、電荷バリアント
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	SARS-CoV-2 S タンパク質結合活性
	FcγRⅡa、FcγRⅢa、FcRn 及び C1q 結合親和性
	中和活性
	ADCC 活性、ADCP 活性

生物学的性質について、S タンパク質との結合活性が[redacted]により検討された。

FcγRⅡa、FcγRⅢa 及びFcRn との結合親和性が[redacted]法により、C1q との結合親和性が[redacted]法により検討された。FcRn との結合親和性について、[redacted]の導入により一般的なIgG1 におけるFcRn との親和性と比較して[redacted]倍程度高いことが確認された。

中和活性は、S タンパク質を発現させた[redacted][7)]（[redacted]）及び[redacted]を導入した[redacted]を用いて検討された。

ADCC 活性及びADCP 活性は、S タンパク質を安定的に発現する[redacted]細胞をターゲット細胞、[redacted]（[redacted]細胞）をエフェクター細胞とした[redacted]により検討された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、 変化体A*、 変化体B*及び 変化体C* が目的物質関連物質とされた。また、 変化体D*、 変化体E*、 変化体F*、 変化体G*及び変化体H*が目的物質由来不純物とされた。 変化体D*、 変化体E* 及び 変化体I*は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。変化体F*、変化体G*及び変化体H*は製造工程で適切に管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、 不純物A* 、 不純物B* 、 不純物C*、 不純物D* 及び 不純物E* が製造工程由来不純物とされた。HCP、 不純物A*、 不純物B* 及び不純物D* は、製造工程中で十分に除去されることが確認されている。また、 不純物C* 及び 不純物E* については安全性に関するアセスメントが実施され、残留濃度における安全性のリスクは無視できると判断されている。なお、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理されている。

7) [redacted]。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（cIEF、ペプチドマップ）、pH、糖鎖プロファイル、純度試験（cIEF、SE-HPLC、CE-SDS（非還元、還元））、HCP、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（ELISA）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、申請者は、初期に流通する製品に用いる原薬は、現在の品質管理実態に基づき臨床試験等に用いられた原薬に設定された規格及び試験方法で管理すると説明している（2.R.1 参照）。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3　原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 A 及び製法 B[a)]	3	±℃	カ月	製ボトル及び 製キャップ
加速試験		3	±℃	カ月	
苛酷試験		3	±℃/±%RH	カ月	
長期保存試験	製法 D	2	±℃	カ月[b)]	
		1	±℃	カ月[b)]	製バッグ[c)]
加速試験		2	±℃	カ月	製ボトル及び 製キャップ
苛酷試験		2	±℃/±%RH	カ月	
長期保存試験	申請製法[d)]	4	±℃	カ月[e)]	製バッグ[c)]
加速試験		4	±℃	カ月[f)]	
苛酷試験		4	±℃/±%RH	カ月	
		4	±℃/±%RH	カ月	

a）製法 A 原薬 1 ロット、製法 B 原薬 2 ロット。製法 A 及び製法 B 原薬は申請製法原薬と有効成分濃度等が異なる。
b）カ月まで安定性試験継続中
c）内層が の のバッグ
d）申請製法原薬 4 ロットのうち、2 ロットについては 製ボトル及び 製キャップを一次容器とした安定性試験も実施されている。
e）カ月まで安定性試験継続中
f）カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験（℃及び℃）では、実施期間をとおして品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、製法 A 及び製法B 原薬において、 における及び（）における の僅かな低下傾向が認められ、製法D 原薬において における な の低下傾向及び変化体D*の増加が認められた。

苛酷試験（ 製バッグ、℃）では、 における の低下傾向及び 変化体D* の増加、（）における の低下、（）における と の の低下傾向、 における の低下傾向及び の増加傾向が認められた。

苛酷試験（℃）では、苛酷試験（℃）と同一の測定時点において、、（ ）及び で認められた品質特性の変化と比較してより顕著な変化が認められた。

申請者は、申請時の原薬の有効期間を、 製バッグを一次容器とし、、℃以下で カ月としている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 R）に、内容液量 8 mL あたり本薬 500 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 80、L-メチオニン及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・プール、処方用緩衝液の調製、原薬の希釈・製剤バルクの混合、バイオバーデン除去ろ過、ろ過滅菌、充填・施栓、検査、保管、包装・表示及び試験・保管工程とされている。

なお、重要工程は、[redacted]の[redacted]、[redacted]、[redacted]の[redacted]の[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

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

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：[redacted]、有効成分濃度、[redacted]、処方等の変更、[redacted]の追加
- 製法Ⅱから申請製法：[redacted]、[redacted]、[redacted]の[redacted]の変更

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験では、製法Ⅰで製造された製剤が使用された。

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

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（cIEF、ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（cIEF、SE-HPLC、CE-SDS（非還元、還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80、生物活性（ELISA）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、申請者は、初期に流通する製品の製剤は、原薬と同様に現在の品質管理実態に基づき臨床試験等に用いられた製剤に設定された規格及び試験方法で管理すると説明している（2.R.1 参照）。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4　製剤の主要な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	原薬： 製法 A 1 ロット 製法 B 2 ロット 製剤：製法 I	3	5±3℃	12 カ月 a) b)	ガラス製バイアル及びクロロブチルゴム栓
加速試験		3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験		3	40±2℃/75±5%RH	6 カ月	
長期保存試験	原薬：製法 D 製剤：製法Ⅱ	2	5±3℃	6 カ月 c)	
加速試験		2	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験		2	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
長期保存試験	原薬：申請製法 製剤：申請製法	6	5±3℃	4 カ月 d) e)	
加速試験		6	25±2℃/60±5%RH	4 カ月 d) f)	
苛酷試験		6	40±2℃/75±5%RH	3 カ月 g) h)	
光安定性		1	総照度 120 万 lux･h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W･h/m^2 以上、[redacted]℃/[redacted]%RH		

製法 I 製剤は申請製剤と有効成分濃度等が異なる。
a）2 ロットは[redacted] カ月、1 ロットは[redacted] カ月まで実施
b）製法 B 原薬を用いて製造された 2 ロットは[redacted] カ月まで安定性試験継続中
c）[redacted] カ月まで安定性試験継続中
d）1 ロットは[redacted] カ月、2 ロットは[redacted] カ月、3 ロットは[redacted] カ月
e）[redacted] カ月まで安定性試験継続中
f）[redacted] カ月まで安定性試験継続中
g）1 ロットは[redacted] カ月、2 ロットは[redacted] カ月、3 ロットは[redacted] カ月
h）[redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、いずれの製法の製剤においても実施期間をとおして品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、製法 I 製剤及び製法Ⅱ製剤のいずれにおいても[redacted]における[redacted]の低下傾向[redacted]における[redacted]の低下傾向[redacted]における[redacted]の低下傾向及び[redacted]の増加傾向認められた。

苛酷試験では、製法 I 製剤では[redacted]における[redacted]の低下傾向及び 変化体D* の増加傾向、[redacted]における[redacted]の低下、[redacted]における[redacted]と[redacted]の[redacted]の低下[redacted]における[redacted]の低下、[redacted]の増加及び[redacted]の低下傾向が認められた。製法Ⅱ製剤及び申請製剤では[redacted]における[redacted]の低下傾向及び変化体D*の増加傾向、[redacted]における[redacted]の低下[redacted]における[redacted]と[redacted]の合計の低下傾向[redacted]における[redacted]の低下[redacted]の増加及び[redacted]の低下傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

申請者は、申請時の製剤の有効期間を、ガラス製バイアル及びクロロブチルゴム栓を一次容器とし、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、12 カ月としている。

2.3　QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

  目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

  原薬の CQA：[redacted]、外来性ウイルス、微生物学的安全性、[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]、[redacted]（[redacted]／[redacted]）、[redacted]、[redacted]）、[redacted]、　変化体D*、　変化体E*、　変化体I*、　変化体F*、変化体G*、　変化体H*、HCP、　不純物A*　、不純物B*　、不純物C*、不純物D*及びポリソルベート 80

製剤のCQA：[redacted]（[redacted]、[redacted]）、[redacted]、[redacted]、微生物学的安全性、[redacted]、[redacted]、無菌、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、　変化体D*、　変化体E*、　変化体I*、　変化体F*及びポリソルベート 80

- 工程の特性解析

  CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす工程パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。
- 管理方法の策定

  上記の製造工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメントに基づき、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2及び2.1.5.3を参照）。

2.R　機構における審査の概略

機構は、本剤の開発期間は短く、以下に示すように現時点で不足する情報はあったものの、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1　規格及び試験方法について

申請者は、原薬及び製剤の規格及び試験方法について、以下のように説明している。

原薬及び製剤の規格及び試験方法として 2.1.6 及び 2.2.4 に示す管理を行うが（以下、「市販規格」）、初期に流通する製品は、現在の品質管理実態を踏まえ、臨床試験等で使用された製品の規格及び試験方法で原薬及び製剤をそれぞれ管理する（以下、「臨床試験規格」）。臨床試験規格では、市販規格と異なり、①原薬及び製剤について、[redacted]として[redacted]の代わりに ELISA を設定、②原薬について、[redacted]は未設定、③原薬及び製剤の[redacted]における[redacted]が市販規格における[redacted]より幅広である。なお、市販規格への変更時期は、未確定であるものの 20[redacted] 年[redacted]～20[redacted] 年[redacted]を予定している。

また、生物活性試験について、現在[redacted]中和活性の試験法を開発中であり、規格及び試験方法への設定が可能になり次第、原薬及び製剤の生物活性試験を ELISA から[redacted]中和活性に変更する。

さらに、本剤の原薬及び製剤についてそれぞれ[redacted]以上の製造実績が蓄積した後又は[redacted]以内のいずれか早い時点に、それまでに得られた追加データを踏まえて、原薬及び製剤の規格値を再度見直す。

機構は、本来であれば初期の流通ロットから、市販規格で管理するとともに、生物活性についてもウイルスの中和活性を設定することが望ましいと考える。しかしながら、本剤が医療現場において緊急に

*新薬承認情報提供時に置き換え

求められている医薬品であること、申請者の品質の管理戦略を踏まえると一貫した品質の製品を恒常的に製造可能であり、臨床試験規格でも本剤の原薬及び製剤は一定の品質が確保されること等を踏まえると、原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定に係る申請者の方針は受入れ可能と判断した。また、今後、予定する時期に製造実績等を踏まえて規格値を見直した上で適切な薬事対応をとるよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答したことから機構はこれを了承した。

2.R.2　貯蔵方法及び有効期間の設定について

本剤はタンパク質製剤であることから、原薬及び製剤の有効期間は「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 6 号）に従い、実保存期間、実保存条件での 3 ロット以上の長期保存試験成績に基づき設定する必要がある。申請時に設定された原薬及び製剤の有効期間はいずれも 12 カ月とされていたが、安定性試験は実施中（2.1.7 及び 2.2.5 参照）であり、原薬及び製剤のいずれにおいても実生産を反映した製法による実保存期間、実保存条件で有効期間 [redacted] カ月の長期保存試験成績は得られていない。機構は、本剤の原薬及び製剤の安定性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明している。

原薬について、開発の過程で一次容器を [redacted] から [redacted] に、[redacted] を [redacted]℃から [redacted]℃に変更しているが、変更にあたって [redacted] 及び [redacted] の [redacted] が品質に与える影響について評価を行い、変更が品質に影響を与えないことを確認した。当該検討結果等を踏まえ、[redacted] を用いて実施した安定性試験成績を原薬の有効期間の設定に利用することは可能と考える。これまでに得られた安定性試験成績において、いずれの原薬ロットも長期保存試験においても明確な品質変化は認められておらず、加速試験の成績からも [redacted] カ月まで一定の品質が保たれると予想されることから、[redacted] を一次容器として、[redacted]、[redacted]℃で [redacted] カ月と設定することは可能と考える。

また、製剤について、開発の過程で処方及び含量の変更を行っているものの、製法Ⅰ製剤と製法Ⅱ製剤の安定性プロファイルの比較評価の結果、両製剤で同様の安定性プロファイルが認められていることから、製法Ⅰ製剤の安定性試験成績を用いて申請製剤の安定性を予測可能であると考える。いずれの製剤についても長期保存試験において品質特性の変化は認められていないため、2～8℃で保存するとき、少なくとも 12 カ月は規格に適合すると考える。

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

以上より機構は、原薬の有効期間を、[redacted] を一次容器とし、[redacted]℃以下で保存するとき [redacted] カ月、また、製剤の有効期間を、ガラス製バイアル及びクロロブチルゴム栓を一次容器とし、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、12 カ月とすることは可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び薬力学的相互作用試験の成績が提出された。これらの非臨床薬理試験では、本薬の他、表 5 に示す抗体が用いられた。なお、特に記載のない限り、本項で用いる値は平均値で示す。

表 5　非臨床薬理試験で用いられた抗体

S309	本薬の親抗体。本薬に導入された相補性決定領域の N55Q[a)] 及び Fc 領域の LS 改変（M438L 及び N444S）[b)] を除いて本薬と同一である。
VIR-7832	本薬と Fab 領域は同一であるが、本薬の Fc 領域に XX2 改変（G236A、A330L 及び I332E）[c)] を導入した抗体。本薬と構造及び SARS-CoV-2 に対する結合特性に違いはないことが確認されている。
VIR-7831-WT	本薬と Fab 領域は同一であるが、本薬の Fc 領域に LS 改変（M438L 及び N444S）[b)] を導入していない抗体。
GH-S309	S309 の可変領域とハムスターIgG2a[d)] の Fc 領域を有するキメラ抗体。

a）本薬の抗体生産性の観点で導入された。
b）抗体の半減期の延長及び呼吸器粘膜への分布の促進が期待される。
c）エフェクター機能及び免疫調節を増強することが期待される。
d）ハムスターの IgG2 のエフェクター機能はヒト IgG1 のエフェクター機能に類似することが報告されている（J Immunol Methods 1982; 52: 63-72）。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 SARS-CoV-2 に対する結合特性

3.1.1.1 S タンパク質及び RBD に対する結合親和性（CTD 5.3.5.4：2020N456937）

S タンパク質及び RBD に対する本薬の結合親和性が ELISA 法、SPR 法及びフローサイトメトリー法を用いて検討された。ELISA 法により本薬と単量体 RBD との結合が確認され、その EC_{50} は 20.40 ng/mL であった。また、SPR 法により本薬と単量体 RBD との結合が確認され、その平衡解離定数（K_D）は 0.21 nmol/L（約 31 ng/mL）であった。さらに、三量体 S タンパク質を発現させた CHO 細胞を用いたフローサイトメトリー法により、本薬と細胞表面に発現した三量体 S タンパク質との結合が確認された。

3.1.1.2 エピトープマッピング（CTD 5.3.5.4：2020N456987、2021N481340）

X 線結晶解析により S309 の Fab 領域と RBD の複合体の構造を決定することでエピトープが検討された。結果は表 6 のとおりであり、GISAID データベースに登録されている S タンパク質のアミノ酸配列（2021 年 7 月 16 日時点のデータを取得）に基づき、エピトープの 23 アミノ酸残基すべてが 99.75%以上（うち 16 アミノ酸残基は 99.99%以上）で保存されていることが確認された。なお、本薬と S309 の相補性決定領域は N55Q を除いて同一であるが、結晶構造により N55 残基は RBD と相互作用しないことが確認されたことから、S309 及び本薬は同一のエピトープを認識すると考えられると申請者は説明している。

表 6　本薬と RBD の結合において相互作用するアミノ酸残基

RBD のアミノ酸残基 a)	本薬のアミノ酸残基	
	重鎖	軽鎖
I332	T30、T74	－
T333	T30	－
N334	W105、T30、Y54	－
L335	W105、T30、P28、S31	－
C336	W105	－
P337	W105、F106	－
G339	L110、Y100	－
E340	W105、L110、S31、A104、Y100、E108、G107、G103、F106	－
V341	F106	－
N343	L110、I111、Y100、S109	－
A344	L110、I111、S109、E108	－
T345	I111、L110、S109	S33、H92、S30、T32
R346	E108、S109	S33、H92、T94、T32、D93
N354	E108	－
K356	F106、E108	－
R357	F106	－
I358	F106	－
S359	W105	－
N360	W105	－
C361	W105	－
N440	－	S31
L441	I111	T32
R509	I111	T32

－：該当せず
a）NCBI 参照配列：YP_009724390.1

3.1.1.3　S タンパク質又は RBD と ACE2 の結合に対する競合性（参考 CTD 4.3：Nature 2020; 583: 290-5）

バイオレイヤー干渉法により、単量体 RBD 又は三量体 S タンパク質と ACE2 との結合に対する S309 の競合性が検討され、いずれの結合に対しても S309 は競合しないことが示された。また、低温電子顕微鏡を用いた結晶構造解析により、S309 の Fab 領域は RBD 上の ACE2 結合部位とは異なる部位に結合することが示された。

3.1.2　*in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1　SARS-CoV-2 に対する中和活性（CTD 5.3.5.4：2020N456924、2020N457420）

SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）を本薬で処理し、Vero E6 細胞を用いて培養 24 時間後の細胞中のウイルス感染を検出する SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド染色により、本薬の中和活性が検討された。SARS-CoV-2 に対する濃度依存的な中和活性が認められ、その EC_{50} 及び EC_{90} はそれぞれ 100.1 ng/mL 及び 186.3 ng/mL であった。

また、SARS-CoV-2（WuhanCoV 株）の S タンパク質を発現させた非増殖性水疱性口内炎ウイルス[8)]（シュードウイルス粒子）を本薬で処理し、Vero E6 細胞を用いて培養 17 時間後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより、本薬の中和活性が検討された。シュードウイルス粒子に対する濃度依存的な中和活性が認められ、その EC_{50} 及び EC_{90} はそれぞれ 24.06 ng/mL 及び 107.72 ng/mL であった。

[8)] 水疱性口内炎ウイルスの糖タンパク質遺伝子を、SARS-CoV-2 の S タンパク質遺伝子で置換して作製

3.1.2.2　変異株に対する中和活性

3.1.2.2.1　シュードウイルス粒子を用いた検討（CTD 5.3.5.4：2020N456987、2021N466446、2021N470273、2021N470274、2021N471870、2021N475740、2021N476139、2021N477024、2021N477635、2021N478962、2021N481341、2021N481931）

アミノ酸変異[9] を有する S タンパク質を発現させた非増殖性水疱性口内炎ウイルス（シュードウイルス粒子）を本薬又は S309 で処理し、Vero E6 細胞を用いて、17 又は 20～24 時間培養後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより、本薬の中和活性が検討された。検討されたアミノ酸変異のうち、本薬のエピトープの P337、E340 及び K356 に変異を導入したシュードウイルス粒子［P337H/D614G（5.13 倍）、P337K/D614G（304 倍超）、P337L/D614G（192 倍超）、P337R/ D614G（192 倍超）、P337T/D614G（10.62 倍）、E340A（100 倍超）、E340K（297 倍超）、E340G/D614G（18.21 倍）、E340Q/D614G（50 倍超）、K356T/D614G（5.9 倍）］[10] に対する本薬の中和活性は参照株と比較して低下した。

また、懸念される変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）[11] 等の主な変異株に対する本薬の中和活性の検討は表 7 のとおりであり、参照株に対する中和活性と大きく異ならなかった。

---

[9] GISAID データベースで発現頻度の高いアミノ酸変異（2020 年 5 月 14 日時点で 1%超）及び本薬のエピトープで認められたアミノ酸変異、本薬と同様に SARS-CoV-2 の S タンパク質を標的とするモノクローナル抗体（bamlanivimab、カシリビマブ又はイムデビマブ）に対して低感受性を示すアミノ酸変異（Science 2020; 369: 1014-18、Cell 2021; 184: 1171-87 等）、並びに *in vitro* 逃避変異発現の検討（3.1.3 参照）において認められたアミノ酸変異から以下が選択された。
L5F/D614G、S13I/W152C/L452R/D614G、L18F/D614G、L54F/D614G、69-70 欠失/S477N/D614G、G261D/Y453F、I332V/D614G、I332T/D614G、T333I/D614G、T333K/D614G、N334K/D614G、N334H/D614G、N334Y/D614G、N334S/D614G、L335F、L335S/D614G、P337L/D614G、P337R/D614G、P337S/D614G、P337H/D614G、P337T/D614G、P337K/D614G、G339S/D614G、G339D/D614G、G339C/D614G、G339V/D614G、E340A、E340K、E340G/D614G、E340Q/D614G、E340D/D614G、V341I/D614G、N343S/D614G、A344S、A344T/D614G、A344V/D614G、T345S/D614G、T345N/D614G、R346K/D614G、R346I/D614G、R346S/D614G、R346T/D614G、R346G/D614G、N354D、N354K/T95I、N354S/D614G、N354H/D614G、N354I/D614G、K356A、K356R/D614G、K356N/D614G、K356M/D614G、K356T/D614G、R357K/D614G、R357I/D614G、I358L、I358V/D614G、I358F/D614G、S359N、S359G/D614G、S359R/D614G、S359T/D614G、N360S/D614G、N360Y/D614G、V367F、E406W、K417E、N439K/D614G、N440D、N440K/D614G、N440Y/D614G、N440S/D614G、N440T/D614G、N440I/D614G、L441F/D614G、L441I/D614G、L441R/D614G、L441V/D614G、K444Q、V445A、G446V/D614G、L455F/D614G、G476S、S477N/D614G、T478I/ D641G、V483A、E484K/D614G、E484Q/D614G/Q779H、G485R/D614G、F486V、Y489H、F490S、F490L/D614G、Q493K、S494P/D614G、D614G、D614G/D936Y、R682W 及び V1128F

[10] 括弧内の数値は中和活性の変化倍率［変異株における EC_{50}（幾何平均）／参照株（D614 又は D614G 変異）における EC_{50}（幾何平均）］

[11] WHO：2021 年 9 月 6 日時点［https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）］、国立感染症研究所：2021 年 8 月 28 日時点［https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/57/covid19-57.pdf（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）］及び米国 CDC：2021 年 9 月 6 日時点［https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）］の VOI 及び VOC。
WHO における定義は以下のとおり。感染症研究所や米国 CDC においては各国の流行状況等も勘案し決定されている。
【VOI】①及び②を満たす場合、又は③の場合
① 標準株（reference isolate）と比較して表現型が変化しているか、表現型への影響に関連することが明らか又は疑われるアミノ酸の変化につながる変異をゲノムが有する場合
② 市中での散発例／複数の COVID-19 症例／クラスターを引き起こすことが確認されているか、複数の国で検出されている場合
③ その他、WHO SARS-CoV-2 Virus Working Group へのコンサルテーションの下、WHO が VOI として評価する場合
【VOC】VOI のうち、比較アセスメントにより①又は②と関連していることが実証された場合
① 以下のうちいずれかがみられる場合
- 感染・伝播性の増加又は COVID-19 の疫学に有害な変化
- 毒力（virulence）の増大又は臨床像の変化
- 公衆衛生・社会的措置又は流通する診断法、ワクチン、治療薬の有効性の低下

② その他、WHO SARS-CoV-2 Virus Working Group へのコンサルテーションの下、WHO が VOC として評価する場合
［https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）］

表 7　VOC 及び VOI 等に対する中和活性

系統	検討されたアミノ酸変異	中和活性の変化倍率 a)	添付資料 CTD
B.1.1.7 系統（Alpha 株）	H69 欠失、V70 欠失、Y144 欠失、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H	2.3	CTD 5.3.5.4：2021N470273
		2.3	CTD 5.3.5.4：2021N477024
B.1.1.7 系統（Alpha 株）＋E484K	H69 欠失、V70 欠失、Y144 欠失、E484K、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H	1.7	CTD 5.3.5.4：2021N478962
B.1.351 系統（Beta 株）	L18F、D80A、D215G、R246I、K417N、E484K、N501Y、D614G、A701V	0.6	CTD 5.3.5.4：2021N470273
	L18F、D80A、D215G、R246I、242-244 欠失、K417N、E484K、N501Y、D614G、A701V	0.7	CTD 5.3.5.4：2021N477024
P.1 系統（Gamma 株）	L18F、T20N、P26S、D138Y、R190S、K417T、E484K、N501Y、D614G、H655Y、T1027I、V1176F	0.35	CTD 5.3.5.4：2021N470273
	L18F、T20N、P26S、D138Y、R190S、K417N、E484K、N501Y、D614G、T1027I、V1176F	0.6	CTD 5.3.5.4：2021N477024
B.1.617.2 系統（Delta 株）	T19R、G142D、E156G、F157 欠失、R158 欠失、 L452R、T478K、D614G、P681R、D950N	1.0	CTD 5.3.5.4：2021N478962
B.1.525 系統（Eta 株）	Q52R、A67V、H69 欠失、V70 欠失、Y144 欠失、E484K、D614G、Q677H、F888L	0.9	CTD 5.3.5.4：2021N477024
B.1.526 系統（Iota 株）	L5F、T95I、D253G、E484K、D614G、A701V	0.6	CTD 5.3.5.4：2021N477024
B.1.617.1 系統（Kappa 株）	T95I、G142D、E154K、L452R、E484Q、D614G、P681R、Q1071H	0.7	CTD 5.3.5.4：2021N475740
C.37 系統（Lambda 株）	G75V、T76I、246-252 欠失、L452Q、F490S、T859N	1.5	CTD 5.3.5.4：2021N481931
B.1.621 系統（Mu 株）	－	－	－
B.1.617.3 系統 b)	－	－	－
B.1.427 系統 c) B.1.429 系統 c)	S13I、W152C、L452R、D614G	0.7	CTD 5.3.5.4：2021N470273
		0.9	CTD 5.3.5.4：2021N477024
B.1.619 系統 c)	I210T、N440K、E484K、D614G、D936N、S939F、T1027I	1.3	CTD 5.3.5.4：2021N478962

a）変異株における EC_{50}（幾何平均）／参照株（D614 又は D614G 変異）における EC_{50}（幾何平均）
b）米国 CDC において VOI に指定されている（2021 年 9 月 6 日時点）
c）WHO で Currently designated Alerts for Further Monitoring に指定されている（2021 年 9 月 6 日時点）
－：結果は得られていない。

3.1.2.2.2　SARS-CoV-2 を用いた検討（CTD 5.3.5.4：2021N475485）

B.1.1.7 系統（Alpha 株）、B.1.351 系統（Beta 株）及び P.1 系統（Gamma 株）の各ウイルスを本薬で処理し、Vero E6 細胞を用いて培養 6 時間後の細胞中のウイルス感染を検出する SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド染色により中和活性が検討され、結果は表 8 のとおりであった。

表 8　SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性

系統 a)	EC_{50}（ng/mL） b)	中和活性の変化倍率 c)
野生型	58.13	－
B.1.1.7 系統（Alpha 株）	187.15	3.0
B.1.351 系統（Beta 株）	71.89	1.2
P.1 系統（Gamma 株）	73.11	1.6

－：該当せず
a）各系統で使用した株：野生型（USA-WA1/2020 株）、B.1.1.7 系統（UK/VUI/3/2020 株）、B.1.351 系統（hCoV-19/SouthAfrica/KRISP-K005325/2020 株）及び P.1 系統（hCoV-19/Japan/TY7-503/2021 株）
b）幾何平均
c）変異株における EC_{50}（幾何平均）／野生型における EC_{50}（幾何平均）

3.1.2.3　エフェクター機能についての検討（CTD 5.3.5.4：2020N456792）

ヒト FcγRⅡa（低親和性 R131 多型及び高親和性 H131 多型）、FcγRⅡb 及び FcγRⅢa（低親和性 F158 多型及び高親和性 V158 多型）に対する本薬の結合親和性が SPR 法により検討され、本薬は検討されたすべての FcγR に結合することが示された。また、バイオレイヤー干渉法により、本薬は補体成分であるヒト C1q に結合することが示された。

本薬の存在下（0.006～10,000 ng/mL）で、ヒト FcγRⅡa（高親和性 H131 多型）、FcγRⅡb 又は FcγRⅢa（低親和性 F158 多型及び高親和性 V158 多型）を発現するヒト T 細胞株（Jurkat 細胞）を S タンパク質発現 CHO 細胞と共に培養したときの FcγR 活性化が、ルシフェラーゼレポーターアッセイにより検討された。本薬は FcγRⅡa（高親和性 H131 多型）及び FcγRⅢa（高親和性 V158 多型）を活性化させ、FcγRⅢa（低親和性 F158 多型）及び抑制性受容体である FcγRⅡb に対しては弱い活性化作用を有することが示された。

本薬の存在下（0.075～40,000 ng/mL）で、ホモ接合体高親和性（V/V158）又は低親和性（F/F158）FcγRⅢa をそれぞれ有するヒトドナー由来の NK 細胞を用いて、S タンパク質発現 CHO 細胞に対する ADCC 活性が LDH アッセイにより検討され、本薬はいずれのドナー由来の NK 細胞対しても ADCC 活性を示した。

本薬の存在下（0.32～5,000 ng/mL）で、ヒト末梢血単核細胞を S タンパク質発現 CHO 細胞と共に培養したときの ADCP 活性が貪食率[12)] により検討され、本薬は ADCP 活性を有することが示された。

3.1.3　*in vitro* 逃避変異発現の検討（CTD 5.3.5.4：2020N456627）

高濃度の VIR-7832（1、2、5 又は 10 μg/mL[13)]）存在下で、SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）を Vero E6 細胞に感染させ、10 回継代したとき、いずれの濃度においても細胞変性効果（中和活性の消失）は認められず、培養上清中のウイルス力価の指標であるフォーカス形成は検出されなかった。

低濃度の VIR-7832（0.05 μg/mL[14)]）存在下で、SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）を Vero E6 細胞に感染させ、50%超の細胞変性効果を確認後に、同濃度又はより高濃度の VIR-7832（0.1、0.2、0.5 及び 1 μg/mL）の存在下で 8 回継代したときの各継代の培養上清中のウイルスがフォーカス形成アッセイにより検討された。検出されたウイルスに対する VIR-7832 の中和活性が野生型の 2 分の 1 未満に低下した場合に、S タンパク質遺伝子の配列が決定され、その結果、215-216KLRS 挿入、675-679 欠失、E340A、R682W 及び V1128F のアミノ酸変異が認められた。そのうち、675-679 欠失は Vero E6 細胞を用いた SARS-CoV-2 の継代で認められることが既に報告されており（Lancet Infect Dis 2020; 20: 656-7）、215-216KLRS 挿入は VIR-7832 処理前の SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）でも 60.9%のアレル頻度で検出された。

3.1.4　*in vivo* 抗ウイルス活性

シリアンハムスターにおいて本薬、VIR-7831-WT 及び GH-S309 を投与したときの変異株を含む抗ウイルス活性が検討され、その結果は表 9 のとおりであった。なお、VIR-7831-WT は腹腔内投与 24～36 時間後に C_{max} に到達することから、ウイルス曝露 1 日前の投与は治療効果を反映し、2 日前の投与は予防効果を反映すると考えられると申請者は説明している。

---

12) S タンパク質発現細胞を貪食したヒト単球の割合。

13) VIR-7832 の SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）に対する中和活性の EC_{50}（幾何平均：100.75 ng/mL）の約 10、20、50 又は 100 倍の濃度

14) VIR-7832 の SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）に対する中和活性の EC_{50}（幾何平均：100.75 ng/mL）の約 0.5 倍の濃度

表 9　*in vivo* における抗ウイルス活性

動物種 （例数/群）	用法・用量、ウイルス曝露方法	主な結果の概要	添付資料 CTD
シリアンハムスター （雄 7/群）	SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株、1.31×10^5 $TCID_{50}$/個体）を鼻腔内接種する 1 日前又は 2 日前に VIR-7831-WT（0（溶媒）、0.05、0.5、5、15、30 mg/kg[a)]）又は対照抗体（30 mg/kg）を腹腔内投与	＜ウイルス曝露 1 日前投与＞ 体重（ウイルス曝露 4 日後）： 溶媒群又は対照抗体群と比較して、VIR-7831-WT 投与群（5 mg/kg 以上）で体重減少の抑制が認められた。 肺組織中のウイルス量及び力価（ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、VIR-7831-WT 投与群でウイルス量の減少（5 mg/kg 以上）及びウイルス力価の減少（0.5 mg/kg 以上）が認められた。 ＜ウイルス曝露 2 日前投与＞ 体重（ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、VIR-7831-WT 投与群（5 mg/kg 以上）で体重減少の抑制が認められた。 肺組織中のウイルス量及び力価（ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、VIR-7831-WT 投与群でウイルス量の減少（5 mg/kg 以上）及びウイルス力価の減少（0.5 mg/kg 以上）が認められた。	CTD 5.3.5.4： 2020N457284
シリアンハムスター （雌 4/群）	SARS-CoV-2（BetaCov/Belgium/GHB-03021/2020 株、2×10^6 $TCID_{50}$/個体）を鼻腔内接種する 2 日前に GH-S309（0.1、0.4、1.5、4 mg/kg）又は対照抗体（4 mg/kg）を腹腔内投与	肺組織中のウイルス量及び力価（ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、GH-S309 投与群（4 mg/kg）でウイルス量の減少が認められた。ウイルス力価に有意な差は認められなかった。 肺の病理組織学的検査（剖検日：ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、GH-S309 投与群（4 mg/kg）で肺損傷の病理スコア[b)] の改善が認められた。	CTD 5.3.5.4： 2021N471868
シリアンハムスター （雄 6/群）	SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株、7.4×10^4 $TCID_{50}$/個体）を鼻腔内接種する 2 日前に本薬（0（溶媒）、0.05、0.5、5、15 mg/kg）又は対照抗体（15 mg/kg）を腹腔内投与	体重（ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、本薬投与群（5 mg/kg 以上）で体重減少の抑制が認められた。 肺組織中のウイルス量及び力価（ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、本薬投与群（0.5 mg/kg 以上）でウイルス量及び力価の減少が認められた。	CTD 5.3.5.4： 2021N471990
シリアンハムスター （雄雌各 3/群）	B.1.1.7 系統（Alpha 株）SARS-CoV-2（UK/VUI/3/2020 株、1.58×10^6 $TCID_{50}$/個体）を鼻腔内接種する 1 日前に本薬（0（生理食塩液）、0.5、5、30 mg/kg）又は対照抗体 30 mg/kg を腹腔内投与	体重（ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、本薬投与群（5 mg/kg 以上）で体重減少の抑制が認められた。	CTD 5.3.5.4： 2021N475485
シリアンハムスター （雌 6/群）	B.1.351 系統（Beta 株）SARS-CoV-2（hCoV-105 19/Belgium/rega-1920/2021 株、1×10^4 $TCID_{50}$/個体）を鼻腔内接種する 2 日前に本薬（0.5、2、5、15 mg/kg）又は対照抗体 15 mg/kg を腹腔内投与	肺組織中のウイルス量及び力価（ウイルス曝露 4 日後）： 対照抗体群と比較して、本薬投与群でウイルス量の減少（0.5 mg/kg 以上）及びウイルス力価の減少（2 mg/kg 以上）が認められた。	CTD 5.3.5.4： 2021N480075

a）15 mg/kg はウイルス曝露 2 日前投与のみ、30 mg/kg はウイルス曝露 1 日前投与のみ
b）肺損傷（うっ血、肺胞内出血、気管支壁におけるアポトーシス小体、壊死性気管支炎、血管周囲の浮腫、気管支肺炎、血管周囲の炎症、気管支周囲の炎症及び血管炎）の程度をそれぞれ 0～3 点でスコア化した合計値

3.2　副次的薬理試験

3.2.1　*in vitro* における抗体依存性免疫増強（ADE）作用（CTD 4.2.1.2：2020N456687）

本薬（0、0.00143、0.0143、0.143 又は 143 ng/mL[15)]）存在下で SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）を FcγR が発現する各種細胞［ヒト単球由来樹状細胞（moDC）、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）及びヒト単球系細胞株（U937）］又は Vero E6 細胞と培養したとき、Vero E6 細胞のみでウイルスの侵入及び複製

15) SARS-CoV-2 に対する本薬の中和活性の EC_{50}（100.1 ng/mL、3.1.2.1 参照）付近の濃度からその約 1/100,000 の濃度まで検討された。FcγR 依存的な ADE 作用はウイルスに対して十分な中和活性が得られない抗体濃度において認められたとの報告（Immunol Rev 2015; 268: 340-64）がある。

が認められ、FcγR が発現する細胞において本薬添加によるウイルスの侵入及び複製の増強作用は認められなかった。また、いずれの細胞においても、本薬添加により培養上清中のサイトカイン及びケモカイン（IFN-γ、IL-10、IL-6、IL-8、IP-10/CXCL-10、MCP-1/CCL2 及び TNF-α）の産生量の増加は認められなかった。

3.3 薬力学的相互作用試験

3.3.1 *in vitro* における本薬とレムデシビルとの併用効果（CTD 4.2.1.4：2020N456694）

SARS-CoV-2 組換えウイルス[16)] を、本薬（3～2,160 ng/mL）及びレムデシビル（50～12,353 ng/mL）で処理し、Vero E6 細胞を用いて培養 24 時間後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより中和活性の併用効果が検討された。MacSynergy Ⅱ プログラム[17)] に基づく相乗作用量は 24.17 μ（mol/L）^{2}%であり、相加効果が認められた。また、拮抗効果は認められなかった。

3.4 安全性薬理試験

安全性薬理はカニクイザルを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）における一般状態観察等で評価され、申請者は、本薬による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系への影響は認められていないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 SARS-CoV-2 に対する阻害活性について

申請者は、本薬の SARS-CoV-2 に対する阻害活性について、以下のように説明している。

本薬は、ACE2 結合部位とは異なる RBD 上のエピトープに結合し（3.1.1 参照）、SARS-CoV-2 に対する中和作用を発現することが示された（3.1.2.1 及び 3.1.2.2 参照）。本薬は *in vitro* において RBD と ACE2 との結合に対して競合しないことが示されており（3.1.1.3 参照）、本薬が RBD に結合してから中和作用に至る機序は不明であるが、シュードウイルス粒子において、本薬の親抗体 S309 は完全な中和作用が認められたのに対し、S309 の Fab 領域により認められた中和作用は最大で約 80%であったことから（Nature 2020; 583: 290-5）、IgG 特異的な二価結合の機序［三量体 S タンパク質との結合、立体障害又はウイルス粒子の凝集等（J Gen Virol 2002; 83: 2091-108）］のいずれか又は複数の機序が本薬による SARS-CoV-2 の中和作用に寄与する可能性が考えられる。

in vitro での検討において、本薬は、S タンパク質を発現する細胞に対して NK 細胞を介した ADCC 活性及び単球を介した ADCP 活性を誘導した（3.1.2.3 参照）。一方、本薬の親抗体 S309 にハムスターIgG2a の Fc 領域を導入したキメラ抗体である GH-S309 では、ハムスター脾細胞への結合親和性が本薬に比べて高かったこと、並びに SARS-CoV-2 感染ハムスターモデルを用いた検討において、GH-S309 及び本薬の Fc 領域に LS 改変（M438L 及び N444S）を導入していない抗体である VIR-7831-WT の投与群で抗ウイルス活性が同程度に認められたこと（3.1.4 参照）を踏まえると、本薬の SARS-CoV-2 に対する中和活性に比べて Fc 領域を介したエフェクター機能は大きく寄与していないと考えられる。

機構は、本薬の SARS-CoV-2 に対する中和活性は示されており、薬理学的観点から SARS-CoV-2 によ

16) SARS-CoV-2（USA-WA1/2020 株）の Open Reading Frame（ORF）-7 遺伝子をナノルシフェラーゼ遺伝子で置換して作製。

17) 相乗作用量［μ（mol/L）^{2}%］が、25 未満は相加効果、25 以上～50 未満は弱い相乗効果、50 以上～100 未満は中程度の相乗効果、100 超は強い相乗効果と定義された（Antiviral Res 1990; 14: 181-205）。

る感染症に対する効果は期待できるものと考える。

3.R.2　変異株に対する中和活性について

申請者は、本薬の変異株に対する中和活性について、以下のように説明している。

in vitro において、検討された懸念される変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）[18)] に対して本薬の中和活性の低下は確認されておらず（3.1.2.2 参照）、*in vivo* において、B.1.1.7 系統（Alpha 株）及び B.1.351 系統（Beta 株）を感染させたハムスターで本薬の中和活性が確認された（3.1.4 参照）。また、各種アミノ酸変異を有する S タンパク質を発現させたシュードウイルス粒子を用いた *in vitro* での検討において、本薬が結合するエピトープの変異のうち P337（H/K/L/R/T）、E340（A/K/G/Q）及び K356T のアミノ酸変異に対して本薬の中和活性の低下が認められたものの（3.1.2.2.1 参照）、P337、E340 及び K356 は最新の GISAID データベース（2021 年 7 月 16 日時点）に登録されている S タンパク質のアミノ酸配列において 99.99%以上で保存されているアミノ酸残基である。以上より、現時点で本薬の中和活性に影響を及ぼす変異株は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では、検討された VOC 及び VOI に対する本薬の中和活性は期待できるものと考える。ただし、新規変異株に対する本薬の中和活性の有無は、有効性に関する重要な情報であることから、製造販売後も引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。なお、変異株に対する臨床的有効性については 7.R.1 で議論する。

3.R.3　抗体依存性免疫増強（ADE）作用について

申請者は、本薬の ADE 作用について、以下のように説明している。

ウイルスを標的とした抗体は、中和活性を示す曝露量に達していない場合、当該抗体がウイルス及び FcγR 発現細胞に結合することでウイルスの細胞内への侵入が促進される可能性や、抗体抗原複合体の形成によりサイトカイン産生を増強する可能性が報告されている（Nat Rev Immunol 2020; 20: 633-43、Cell 2021; 184: 4203-19）。臨床への外挿性は確立していないため結果の解釈には注意が必要であるが、*in vitro* における検討（3.2.1 参照）に加えて、SARS-CoV-2 感染ハムスターモデル（3.1.4 参照）において、本薬、VIR-7831-WT 又は GH-S309 のいずれの投与群においても、対照群と比較してウイルス量の増加や病理組織学的検査での病態悪化を示す所見は認められず、ADE 作用を示唆する可能性は示されなかった。以上の非臨床における検討結果を踏まえれば本薬が ADE 作用を有する可能性は低いと考える。

機構は、非臨床薬理の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サルに本薬を投与したときの PK が検討された。サル血清中の本薬濃度は ELISA 法（定量下限：50 ng/mL）、ADA は電気化学発光免疫測定法により測定された。

[18)] WHO：2021 年 9 月 6 日時点［https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）］、国立感染症研究所：2021 年 8 月 28 日時点［https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/57/covid19-57.pdf（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）］及び米国 CDC：2021 年 9 月 6 日時点［https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html（最終確認日：2021 年 9 月 6 日）］の VOC 及び VOI

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2）

サル（雌雄各 3 例）に本薬 5 mg/kg を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したときの PK パラメータは表 10 のとおりであった。ADA は、すべての動物で陰性であった。

表 10　サルに本薬 5 mg/kg を単回点滴静脈内投与したときの PK パラメータ

性別	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（日）	$t_{1/2}$（日）	V_{ss}（mL/kg）	CL（mL/日/kg）	AUC_{last}（日·μg/mL）	AUC_{inf}（日·μg/mL）
雄	127±10.4	0.0451［0.0451, 0.0451］	18.8±3.71	85.6±2.36	3.41±0.706	1,320±195	1,510±310
雌	114±12.1	0.0451［0.0451, 0.0451］	16.7±7.02	93.7±15.0	4.33±1.01	1,070±160	1,200±293

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2）

サル（雌雄各 5 例）に本薬を週 1 回で 2 週間反復点滴静脈内投与したときの PK パラメータは表 11 のとおりであった。ADA 陽性例と陰性例で、PK パラメータに差は認められなかった。

表 11　サルに本薬 5 mg/kg を週 1 回で 2 週間反復点滴静脈内投与したときの PK パラメータ

用量（mg/kg）	投与時間（h）	性別	C_{max}（μg/mL）		t_{max}（h）		AUC_{tau}（日·μg/mL）		ADA 陽性例数
			1 週目	2 週目	1 週目	2 週目	1 週目	2 週目	
50	0.2	雄	1,150±103	1,540±176	1.2［0.3, 2.2］	1.2［0.3, 1.2］	3,940±370	6,580±621	0/5
		雌	1,120±80.8	1,550±74.4	0.3［0.3, 1.2］	0.3［0.3, 1.2］	3,900±114	5,920±332	3/5
150	0.6	雄	3,710±432	5,080±535	0.7［0.7, 1.6］	1.6［0.7, 1.6］	13,400±1,780	20,800±2,320	2/5
		雌	3,160±123	4,390±369	0.7［0.7, 1.6］	1.6［0.7, 4.6］	11,400±758	18,500±1,600	3/5
500	2.0	雄	10,700±1,470	13,300±2,220	4.0［2.1, 4.0］	2.1［2.1, 3.0］	36,600±2,160	50,400±5,630	2/5
		雌	10,300±1,590	13,600±3,230	3.0［2.1, 4.0］	2.1［2.1, 3.0］	33,000±5,330	45,800±7,500	1/5

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］

4.2 分布

分布に関する試験は実施されておらず、申請者は以下のように説明している。

サルに本薬を単回静脈内投与したとき、本薬の定常状態における分布容積（4.1.1 参照）は、サルの血漿容積（44.8 mL/kg）と大きく変わらないことから、本薬の血管腔外への分布は限定的と考えられた。また、IgG1 はヒトにおいて血液胎盤関門を通過することが知られており（Front Immunol 2017; 8: 1294）、IgG1 製剤である本薬も胎盤を通過する可能性があると考えられる。

4.3 代謝及び排泄

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

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えられることから、「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。なお、ヒト IgG は乳汁移行することが知られており（Nutrients 2011; 3: 442-74）、IgG1 製剤である本薬も乳汁移行する可能性があると考えられる。

4.R　機構における審査の概略

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

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び組織交差反応性試験が実施された。本薬は、外来性因子である SARS-CoV-2 の S タンパク質に特異的な結合能を有することから、動物に交差反応性を示す可能性は低いものの、非特異的な結合を評価する目的で、反復投与毒性試験の動物種にカニクイザルが選択された。また、局所刺激性評価についてはミニブタが用いられた。

5.1　単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。本薬を投与した反復投与毒性試験（5.2 参照）において、静脈内経路での 500 mg/kg 初回投与時に急性症状及び死亡例は認められず、概略の致死量は 500 mg/kg 超であった。

5.2　反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 12）。全身毒性は認められなかった。無毒性量は 500 mg/kg と判断され、無毒性量における初回投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$）は、34,800 μg･日/mL であった。

表 12　反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	2 週間（1 回/週）＋回復 105 日間	0[a)]、50、150、500	なし	500	CTD 4.2.3.2：2021N468234
				回復期間なし		

a）溶媒：8%（w/v）精製白糖、5 mmol/L L-メチオニン及び 0.04%（w/v）ポリソルベート 80 含有 20 mmol/L ヒスチジン緩衝液（pH6.0）

5.3　遺伝毒性試験

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

5.4　がん原性試験

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

5.5　生殖発生毒性試験

本薬は、外来性因子を標的とし、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.7.1 参照）から、生殖発生毒性試験は実施されていない。本薬を用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

5.6 局所刺激性試験

静脈内投与時の局所刺激性については、反復投与毒性試験（5.2 参照）で評価され、局所刺激性は認められなかった。なお、本薬の筋肉内投与時の局所刺激性は、ミニブタを用いた局所刺激性試験で評価され、局所刺激性は認められなかった（表 13）。

表 13　局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ミニブタ （ゲッチンゲン）	本薬：右側頸部筋肉内へ 62.5 mg/mL を 4 mL 投与 溶媒：同一個体の左側頸部筋肉内へ 4 mL 投与	なし	CTD 4.2.3.6： 2021N470452

溶媒：7.0%（w/v）精製白糖、5 mmol/L L-メチオニン及び 0.04%（w/v）ポリソルベート 80 含有 20 mmol/L ヒスチジン緩衝液（pH6.0）

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

本薬について、ヒト及びカニクイザル正常組織の凍結切片を用いて組織交差反応性が検討され、評価したすべての組織において交差性は認められなかった（表 14）。その他、ヒト胚及び胎児において分泌する又は細胞膜表面に発現する 66 種類のタンパク質に対する本薬の結合性が評価され、評価したすべてのタンパク質において結合性は認められなかった（CTD 4.2.3.7：2021N468478）。

表 14　組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結組織切片を用いて免疫組織学的染色法（アビジン・ビオチン法）により、本薬（1 及び 5 μg/mL）の組織結合能を評価	交差性なし	CTD 4.2.3.7： 2020N456662
カニクイザル正常組織	凍結組織切片を用いて免疫組織学的染色法（アビジン・ビオチン法）により、本薬（1 及び 5 μg/mL）の組織結合能を評価	交差性なし	CTD 4.2.3.7： 2020N457086

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、本薬のヒトへの投与について特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本剤の開発過程において、原薬の製造工程及び製造所、並びに製剤の処方及び製造所が変更され、いずれの変更前後でも同等性及び同質性が確認されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

ヒト血清中の本薬濃度（定量下限：100 ng/mL）及び ADA は電気化学発光免疫測定法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）の成績及び PPK 解析の結果が提出された。特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

6.2.1　海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：COMET-ICE 試験＜2020 年 8 月～継続中＞）（2021 年 4 月 27 日データカットオフ）

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、本薬 500 mg が 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したときの PK が検討され、導入パート（PK 評価例数：9 例）における PK パラメータは表 15 のとおりであった。また、拡大パート（PK 評価例数：363 例）における $C_{28\ day}$（平均値±標準偏差）は 25.8±8.3 μg/mL であった。

本薬群における ADA 陽性例は、391 例中 10 例であった。

表 15　外国人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬 500 mg を単回点滴静脈内投与したときの PK パラメータ（COMET-ICE 試験、導入パート）

C_{max}（μg/mL）	$C_{28\ day}$（μg/mL）	t_{max}（日）	$t_{1/2}$（日）	V_{ss}（L）	CL（mL/日）	$AUC_{0\text{-}28\ day}$（日·μg/mL）	AUC_{last}（日·μg/mL）	AUC_{inf}（日·μg/mL）
219±100	37.2±2.9	0.04［0.04, 0.05］	49.3±7.3	8.1±0.9	125±22	1,529±147 a)	3,714±537	4,116±694

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］
a）8 例

6.2.2　PPK 解析（CTD 5.3.3.5）

COMET-ICE 試験から得られた SARS-CoV-2 感染症患者における本薬の PK データ（476 例、1,466 測定点、2021 年 4 月 27 日データカットオフ）を用いて、PPK 解析（SAS 9.4）が実施された。当該 PPK モデルは、体重及び BMI に基づくアロメトリックスケーリングを組み込んだ 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデルで記述され、CL、Q、V1 及び V2 に対して、体重及び BMI が共変量として選択された[19]。

当該 PPK モデルを用いて、COMET-ICE 試験において本薬 500 mg を単回静脈内投与したときの SARS-CoV-2 による感染症患者の PK パラメータが事後推定され、結果は表 16 のとおりであった。

表 16　外国人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬 500 mg を単回点滴静脈内投与したときの PK パラメータ（COMET-ICE 試験、事後推定値）

C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（日）	V_{ss}（L）	CL（mL/日）	$AUC_{0\text{-}28\ day}$（日·μg/mL）
123±41	45.0±4.8	12.0±4.4	200±100	1,077±279

平均値±標準偏差

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬投与時の PK の国内外差について、以下のように説明している。

日本人における本薬の PK データは得られていないものの、本薬は外来性因子に対する抗体製剤であり、本薬の消失過程に民族差が生じる可能性は低く、PPK 解析（6.2.2 参照）においても腎機能や肝機能検査値等の内因性要因は共変量ではなかったことから、民族的要因が PK に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

[19] 共変量候補として、年齢、体重、BMI、身長、総ビリルビン、ALT、AST、直接ビリルビン、アルブミン、eGFR、国（アメリカ、カナダ、ブラジル、スペイン）、人種（白人、黒人及びアフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカンインディアン及びアラスカ原住民、その他）、民族（ヒスパニック及びラテンアメリカ、非ヒスパニック及び非ラテンアメリカ）、性別、無作為化後 29 日目における ADA 発現の有無、症状発現からの時間、うっ血性心不全の有無、慢性腎臓病の有無、糖尿病の有無、28 日以内のデキサメタゾンの併用の有無、ベースラインのウイルス量が検討された。

なお、健康成人（日本人及び白人）を対象に本薬 500 mg を単回点滴静脈内投与又は筋肉内投与したときの PK、安全性等を検討する第 I 相試験（217653 試験）[20] を実施中であり、2021 年 8 月 3 日時点で登録が完了しているが、点滴静脈内投与時のデータの入手可能時期は 2021 年 10 月となる見込みである。

機構は、以下のように考える。

現時点で日本人における本薬の PK データは得られていないものの、本薬が外来性因子に対する抗体製剤であること、本薬は体内の IgG 抗体と同様に代謝を受け各アミノ酸へ分解されるため、消失過程に民族差が生じる可能性は低いと考えられること等から本薬の PK が日本人と外国人で大きく異なる可能性は低いとする申請者の説明は理解できる。

ただし、実施中の健康成人（日本人及び白人）を対象に PK、安全性等を検討する第 I 相試験（217653 試験）の成績が得られ次第、日本人における用法・用量の設定の妥当性を評価し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

6.R.2　成人患者における用法・用量の設定根拠について

申請者は、成人患者における本剤の用法・用量を本薬 500 mg 単回静脈内投与と設定した根拠について、以下のように説明している。

- 動物における IgG 抗体の肺/血清比（約 0.25）（Cancer Res 1994; 54: 1517-28）を参考に、本薬の血清中の目標濃度を検討した。本薬の SARS-CoV-2 に対する EC_{90} 値の最大値（0.33 μg/mL）から、本薬の SARS-CoV-2 に対する EC_{90} 値を上回る肺中本薬濃度を得るために必要な本薬の血清中濃度は 1.32 μg/mL 以上と算出された。本薬に対するウイルス感受性の影響を考慮し、本薬の血清中の目標濃度を 13.2 μg/mL とした。
- サルの PK データに基づき、ヒトに本薬 500 mg を点滴静脈内投与したときに投与後 28 日目まで当該目標濃度を上回ると予測されたことから、COMET-ICE 試験の用法・用量として、本薬 500 mg を単回点滴静脈内投与と設定した。COMET-ICE 試験における投与後 28 日目の血清中本薬濃度は、導入パート 37.2 μg/mL、拡大パート 25.8 μg/mL であり、目標濃度を超えていた（6.2.1 参照）。

なお、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）において、本薬は 1 時間かけて投与することが規定されたが、軽症から中等症の SARS-CoV-2 による感染症の非入院患者を対象として、SARS-CoV-2 の S タンパク質を標的とした IgG 抗体である bamlanivimab と本薬を併用投与した BLAZE-4 試験（NCT04634409）において、bamlanivimab 併用下で本薬 500 mg を 30 分かけて点滴静脈内投与したときに重篤な有害事象、注入に伴う反応等は認められなかったこと（7.R.2 参照）から、申請用法・用量における本薬の投与時間は 30 分と設定した。

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

[20] 点滴静脈内投与を行うパート 1 及び筋肉内投与を行うパート 2 から構成され、各パートにおいて、本薬群として日本人及び白人各約 8 例、プラセボ群として日本人及び白人各 2 例を登録し、評価可能な例数として計 40 例が目標例数とされた。

6.R.3　小児患者における用法・用量の設定根拠について

申請者は、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者における用法・用量を本薬 500 mg 単回静脈内投与とした根拠について、以下のように説明している。

小児における本薬の PK データは得られていないものの、12 歳以上かつ 40 kg 以上の小児では、成人の体重と概ね重なることから成人患者と同程度の曝露量が得られると考えられること、本薬は外来性因子である SARS-CoV-2 の S タンパク質に特異的な結合能を有し、ヒト組織と交差性を示さないこと（5.7.1 参照）を踏まえ、成人とは異なる安全性及び有効性の懸念は想定されないと考えた。

なお、現在、重症化リスク因子を有する軽症から中等症の 12 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とする第Ⅲ相試験（COMET-TAIL 試験）[21] を実施中であり、20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で登録が完了している（12 歳以上 18 歳未満の小児は ■ 例）が、データの入手可能時期は 20■ 年 ■■ 月■■■■■■■■。また、18 歳未満の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験を計画中である。

機構は以下のように考える。

現時点で小児患者における臨床試験成績は得られていないものの、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者において成人と同一の用法・用量とすることで特段の安全性及び有効性上の懸念が生じる可能性が低いとする申請者の説明は一定の理解が可能であり、SARS-CoV-2 による感染症の拡大状況も踏まえると、小児患者に対して当該用法・用量を設定するという申請者の考えは許容可能と考える。なお、米国 Emergency Use Authorization においても、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対して、成人と同じ用法・用量が設定されている。

ただし、実施中の 12 歳以上の小児を含む患者を対象とする第Ⅲ相試験（COMET-TAIL 試験）等の成績が得られ次第、小児患者における用法・用量の設定の妥当性を評価し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 17　臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	海外	COMET-ICE 試験	Ⅱ/Ⅲ	SARS-CoV-2 による感染症患者	①528 例 ②529 例	①本薬群：本薬 500 mg を単回静脈内投与 ②プラセボ群：プラセボを単回静脈内投与	有効性 安全性 PK

7.1　海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：COMET-ICE 試験＜2020 年 8 月～継続中＞）（2021 年 4 月 27 日データカットオフ）

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者［目標例数：導入パート 20 例（各群 10 例）、拡大パート 1,360 例（各群 680 例）[22]］を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ブラジル、スペイン、カナダ及びペルーの 5 カ国 57

[21] 本薬 500 mg 点滴静脈内投与群、本薬 500 mg 筋肉内投与群、本薬 250 mg 筋肉内投与群が設定され、目標例数は約 1,020 例（各 340 例）とされた。

[22] 主要評価項目である無作為化後 29 日目までの疾患の急性期管理のための 24 時間を超える入院又は理由を問わない死亡の割合について、本薬群で 10%、プラセボ群で 16%と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力として約 90%確保するために必要な被験者数として 1,360 例（1 群 680 例）と算出した。

施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 18 のとおりであり、重症化リスクを有し酸素投与を要しない患者が対象とされた。

表 18　主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2 陽性（組入れ前 7 日以内に採取された検体を用いた RT-PCR 検査、抗原検査等により確認） 2. SARS-CoV-2 による感染症に合致する症状を有し、かつ、当該症状発症が組入れ前 5 日以内 3. 酸素飽和度が 94%以上（室内気） 4. 次の SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する ・55 歳以上 ・薬物治療を要する糖尿病 ・肥満（BMI 30 kg/m^2 超 [a)] 又は 35 kg/m^2 超 [b)] ） ・慢性腎障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満） ・うっ血性心不全（NYHA 心機能分類クラスⅡ以上） ・慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患又は労作時の呼吸困難を伴う肺気腫） ・中等症から重症の喘息（症状コントロールのために吸入ステロイドを要する又は組入れ前 1 年以内に経口ステロイドが処方されている者）
除外基準	1. 入院中の患者、又は治験責任医師により、組入れから 24 時間以内に入院を要する可能性が高い若しくは 7 日以内に死亡に至る可能性が高いと判断される患者 2. 重度の SARS-CoV-2 による感染症に一致する症状（安静時の息切れ、呼吸窮迫、酸素投与を要すると定義）を有する患者 3. 重度の免疫不全状態の患者 4. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンを無作為化前に接種した患者、又は治験薬投与後 4 週間以内に接種予定の患者

a）治験実施計画書初版（2020 年 7 月 27 日）、b）治験実施計画書改訂 1 版（2020 年 12 月 22 日）

用法・用量は、本薬 500 mg 又はプラセボを 1 時間かけて単回点滴静脈内投与することとされた。

導入パートにおいて、本薬投与後 15 日目までの安全性が IDMC により確認された後に、拡大パートに移行することとされた。拡大パートにおいて、目標例数の約 41%及び約 64%の被験者が 29 日目に来院した時点で、早期有効中止又は無効中止を目的とした 2 回の中間解析を実施する計画とされた。結果として 1 回目の中間解析（2021 年 3 月 4 日データカットオフ）において、事前に規定した有効性の基準を満たしたとして、IDMC により試験中止の勧告がなされた。当該勧告を受け、試験は早期有効中止とされ、以降の無作為化が中止されたものの、既に無作為化されていた全例が 29 日目の来院又は早期脱落に至った時点で、最終解析（2021 年 4 月 27 日データカットオフ）が実施された[23)]。

1 回目の中間解析（2021 年 3 月 4 日データカットオフ）において、2021 年 1 月 19 日までに無作為化された 583 例（本薬群 291 例、プラセボ群 292 例）が有効性解析対象集団とされた。主要評価項目である無作為化後[24)] 29 日目までの疾患の急性期管理のための 24 時間を超える入院又は理由を問わない死亡（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は表 19 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の比較において統計学的に有意な差が認められた。

23) 機構は、中間解析において早期有効中止となったことから、本試験の成功の可否を判定する上での主たる評価は中間解析の主要評価項目の結果とした。また最終解析の結果は中間解析よりも多くの被験者の結果を含むことから、最終解析の結果も重視して評価を行うこととした。

24) 無作為化と同日に治験薬を投与する規定とされた。

表 19　主要評価項目の中間解析結果（有効性解析対象集団：2021 年 3 月 4 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
イベント発現割合	1%（3/291 例）	7%（21/292 例）
リスク比［97.24%信頼区間］[a)]	0.15［0.04, 0.56］	
p 値 [a) b)]	0.002	

欠測値は多重補完法により補完された。
a）投与群、症状発現からの時間（3 日以下、4～5 日）、年齢（70 歳以下、70 歳超）、性別を共変量とした正確ポアソン回帰モデル
b）有意水準両側 0.02758。試験全体の有意水準は両側 0.05 とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法として Hwang-Shih-DeCani（γ=1）型の Lan-DeMets の α 消費関数が用いられた。

最終解析（2021 年 4 月 27 日データカットオフ）において、無作為化された 1,057 例（本薬群 528 例、プラセボ群 529 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。また、無作為化され治験薬が投与された 1,049 例（本薬群 523 例、プラセボ群 526 例）が安全性解析対象集団とされた。無作為化後 29 日目までの中止例の理由の内訳は、死亡 4 例（プラセボ群 4 例）、有害事象 1 例（プラセボ群 1 例）、追跡不能 1 例（プラセボ群 1 例）、医師による判断 2 例（本薬群 2 例）、被験者による申し出 18 例（本薬群 8 例、プラセボ群 10 例）であった。

有効性について、主要評価項目である無作為化後 29 日目までの疾患の急性期管理のための 24 時間を超える入院又は理由を問わない死亡（イベント）が認められた被験者の割合は表 20 のとおりであり、中間解析と同様の傾向が認められた。また、主要評価項目のイベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

表 20　主要評価項目の最終解析結果（ITT 集団：2021 年 4 月 27 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
イベント発現割合	1%（6/528 例）	6%（30/529 例）
リスク比［95%信頼区間］[a)]	0.21［0.09, 0.50］	
p 値 [a)]	＜0.001	

欠測値は多重補完法により補完された。
a）投与群、症状発現からの時間（3 日以下、4～5 日）、年齢（70 歳以下、70 歳超）、性別を共変量とした正確ポアソン回帰モデル

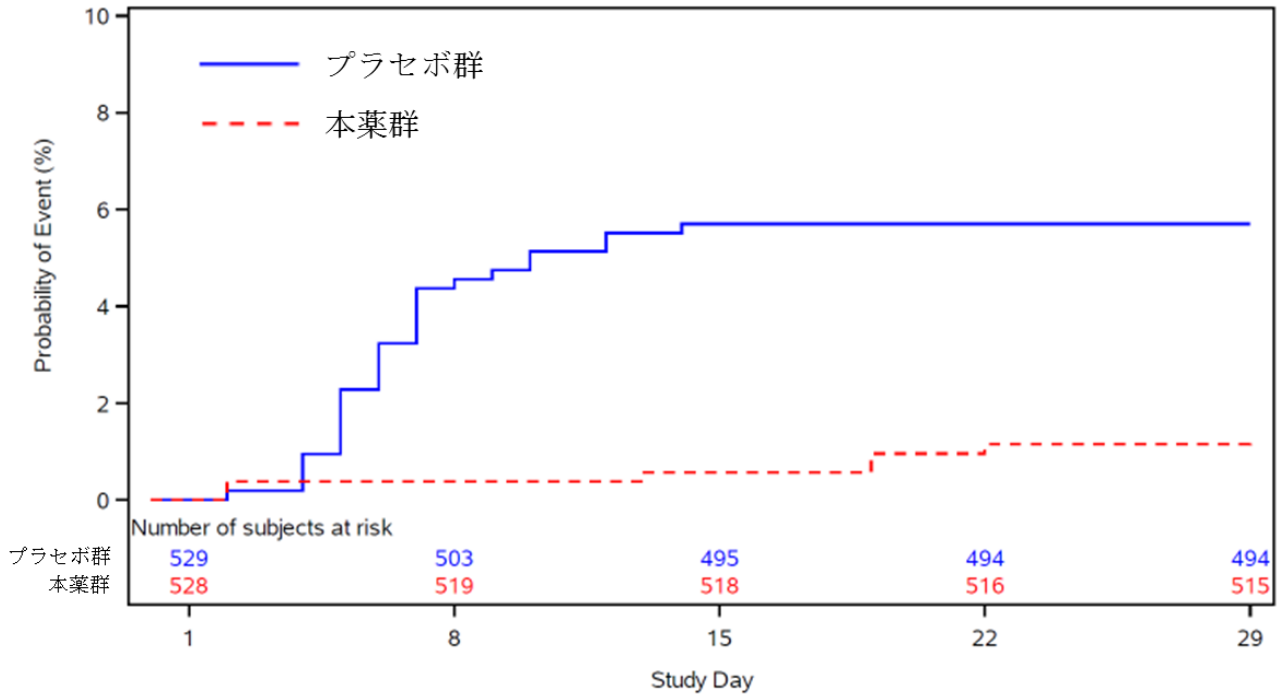


図 1　主要評価項目の累積イベント発現割合（ITT 集団：2021 年 4 月 27 日データカットオフ）

なお、ウイルス量については無作為化後 8 日目が主たる評価時点とされ、ベースラインから無作為化後 8 日目までのウイルス量（鼻咽頭ぬぐい検体）の変化（2021 年 4 月 27 日データカットオフ、最小二乗平均［95%信頼区間］log_{10} copies/mL）[25] は、本薬群－2.589［－2.708、－2.470］、プラセボ群－2.357［－2.475、－2.240］であり、群間差は－0.232［－0.399、－0.065］であった。また、ベースラインから無作為化後 29 日目までのウイルス量（鼻咽頭ぬぐい検体）の推移は表 21 のとおりであった。

表 21　ウイルス量（鼻咽頭ぬぐい検体）の推移（2021 年 4 月 27 日データカットオフ）

	本薬群		プラセボ群	
	例数	ウイルス量 a)（log_{10} copies/mL）	例数	ウイルス量 a)（log_{10} copies/mL）
ベースライン	358	6.554±1.625	375	6.652±1.673
5 日目	314	4.690±1.457	319	5.168±1.741
8 日目	294	4.039±1.207	305	4.284±1.346
11 日目	307	3.689±1.004	315	3.827±1.145
15 日目	274	3.371±0.665	289	3.428±0.834
22 日目	288	3.055±0.376	286	3.177±0.567
29 日目	295	3.023±0.395	306	3.040±0.400

平均値±標準偏差

a）検出限界：3.17 log_{10} copies/mL、定量下限：3.35 log_{10} copies/mL。検出限界未満の場合は、0.5×検出限界値、定量下限未満の場合は、定量下限値－0.5×（定量下限値－検出限界値）とした後に対数値（log_{10}）とされた。

安全性（2021 年 4 月 27 日データカットオフ）について、有害事象は本薬群 22%（114/523 例）、プラセボ群 23%（123/526 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 22 のとおりであった。

表 22　いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団：2021 年 4 月 27 日データカットオフ）

	有害事象		副作用	
事象名	本薬群（523 例）	プラセボ群（526 例）	本薬群（523 例）	プラセボ群（526 例）
全体	114（22）	123（23）	8（2）	9（2）
下痢	8（2）	4（＜1）	0	0
COVID-19 肺炎	5（＜1）	22（4）	0	2（＜1）
悪心	5（＜1）	9（2）	1（＜1）	1（＜1）
頭痛	4（＜1）	11（2）	1（＜1）	0

例数（%）、MedDRA（Version 23.1）

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 4 例（COVID-19 肺炎 2 例、肺炎、呼吸不全各 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。

重篤な有害事象は、本薬群 11 例（COVID-19 肺炎 3 例、憩室炎 2 例、糖尿病、非小細胞肺癌、小腸閉塞、膵腺癌、糖尿病性足病変及び心筋虚血各 1 例）、プラセボ群 32 例［COVID-19 肺炎 20 例、肺炎 3 例、COVID-19 及び急性腎障害各 2 例、急性呼吸不全、肺塞栓症、呼吸窮迫、呼吸不全、胃食道逆流性疾患、閉塞性膵炎、脱水、血液量減少症、心肺停止及び末梢動脈血栓症各 1 例（重複含む）］に認められ、プラセボ群 2 例（COVID-19 肺炎 2 例）は、治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例（悪心）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

[25] 無作為化され中央検査施設により治験薬投与日に採取された鼻咽頭スワブ検体が定量可能であると確認された被験者を対象に解析された。なお、本承認申請においては解析対象集団の約 90%の被験者データが提出された（本薬群 358 例、プラセボ群 375 例、2021 年 4 月 27 日データカットオフ）。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

7.R.1.1　SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

COMET-ICE 試験における有効性の主要評価項目は、無作為化後 29 日目までの疾患の急性期管理のための 24 時間を超える入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者の割合と設定した。SARS-CoV-2 による感染症は、低酸素血症等の呼吸器系の病態に限らない複数の臓器系にわたる幅広い病態を引き起こすが（JAMA 2020; 324: 782-93）、当該評価項目は SARS-CoV-2 による感染症に関連する病的状態を包括的に把握することができ、臨床的に重要な評価項目であると考える。その結果は表 23 のとおりであり、中間解析ではプラセボ群との比較において本薬群で統計学的に有意な差が認められ、最終解析においても中間解析と同様の傾向が認められた。

表 23　海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）における主要評価項目の結果（表 19 及び表 20 再掲）[a)]

	中間解析（2021 年 3 月 4 日データカットオフ）		最終解析（2021 年 4 月 27 日データカットオフ）	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
イベント発現割合	1%（3/291 例）	7%（21/292 例）	1%（6/528 例）	6%（30/529 例）
リスク比［信頼区間］[b)]	0.15［0.04, 0.56］		0.21［0.09, 0.50］	
p 値 [b)]	0.002[c)]		＜0.001	

欠測値は多重補完法により補完された。
a）中間解析において事前に規定された有効性の基準を満たしたことから、試験は早期有効中止とされた。
b）投与群、症状発現からの時間（3 日以下、4～5 日）、年齢（70 歳以下、70 歳超）、性別を共変量とした正確ポアソン回帰モデル。中間解析は 97.24%信頼区間、最終解析は 95%信頼区間。
c）有意水準両側 0.02758。試験全体の有意水準は両側 0.05 とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法として Hwang-Shih-DeCani（γ=1）型の Lan-DeMets の α 消費関数が用いられた。

SARS-CoV-2 の変異株の影響について、COMET-ICE 試験の実施時期に実施国で認められた主な SARS-CoV-2 は野生株、B.1.1.7 系統（Alpha 株）、P.1 系統（Gamma 株）であった。また、COMET-ICE 試験において SARS-CoV-2 の塩基配列解析が可能な検体が得られた被験者 275 例（本薬群 137 例、プラセボ群 138 例）[26)] のうち、VOC 及び VOI に関連する変異が認められた被験者は表 24 のとおりであり、主要評価項目のイベントである疾患の急性期管理のための 24 時間を超える入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者は、本薬群 1 例（B.1.427/B.1.429 系統）及びプラセボ群 1 例［B.1.1.7 系統（Alpha 株）］であった。*in vitro* での検討において、検討された VOC 及び VOI に対する本薬の中和活性の低下は確認されていない（3.R.2 参照）。

[26)] 無作為化され治験薬が投与されたすべての被験者から得られた、以下の選択基準に適合した鼻咽頭ぬぐい検体を対象に解析された（検出限界：4.5 $\log_{10}$ copies/mL）。なお、本承認申請においては解析対象集団の約 38%の被験者のデータが提出された（本薬群 137 例、プラセボ群 138 例、2021 年 5 月 18 日データカットオフ）。
①すべての被験者のベースライン（Day 1）の検体。ただし、ベースラインの検体が使用不可であった場合は Day 5 の検体で代替可とされた。
②Day 8 に塩基配列解析可能で定量可能なウイルス量が認められた被験者から得られたベースライン後の検体。
・ベースライン後の最も遅い評価可能来院で採取された検体が塩基配列解析に用いられた。
・ベースライン後のある来院時の検体が使用不可であった場合は、当該評価時点の前後の来院で採取された検体で代替可とされた。

表 24　COMET-ICE 試験において VOC 及び VOI に関連する変異が認められた被験者（2021 年 5 月 18 日データカットオフ）

系統	検討されたアミノ酸変異	本薬群 （137 例）	プラセボ群 （138 例）
B.1.1.7 系統 （Alpha 株）	H69 欠失、V70 欠失、Y144 欠失、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H	5	6
B.1.351 系統 （Beta 株）	L18F、D80A、D215G、R246I、L242 欠失、A243 欠失、L244 欠失、K417N、E484K、N501Y、A701V	0	0
P.1 系統 （Gamma 株）	L18F、T20N、P26S、D138Y、R190S、K417T、E484K、N501Y、H655Y、T1027I、V1176F	0	0
B.1.427/B.1.429 系統	S13I、W152C、L452R	5	7
B.1.526 系統 （Iota 株）	L5F、T95I、D253G、S477N 又は E484K、A701V	0	0
B.1.617.1 系統 （Kappa 株）	T95I、G142D、E154K、L452R、E484Q、P681R、Q1071H	0	0
B.1.617.2 系統 （Delta 株）	T19R、G142D、E156G、F157 欠失、R158 欠失、L452R、T478K、P681R、D950N	0	0
－	N501Y	1	1
－	L452R	0	2
－	S477N	3	4

例数
－：該当せず

以上より、本試験の対象とされた重症化リスク因子を有し酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性は示されたと考える。なお、重症化リスク因子を有しない SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本薬の有効性は確認されていない。

また、COMET-ICE 試験に日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者は組み入れられていないが、SARS-CoV-2 による感染症について、国内外で診断基準、病態及び重症化リスク因子は同様であり、酸素療法を中心とした治療指針や使用できる薬剤の種類に大きな違いはないこと[27)]、本薬は外来性因子に対する抗体製剤であること、本薬の PK が日本人と外国人で大きく異なる可能性は低いと考えられること（6.R.1 参照）を踏まえると、COMET-ICE 試験の成績に基づき、日本人患者における本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

COMET-ICE 試験の成績に基づき、重症化リスク因子を有し酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性は示されたとの申請者の説明は受入れ可能と考える。また、本剤は医療現場において緊急に求められている医薬品であることを踏まえると、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者における臨床試験成績が現時点で得られていないことはやむを得ず、SARS-CoV-2 による感染症の診断基準、病態、重症化リスク因子、治療法等に国内外で大きな差異はなく、本薬は外来性因子に対する抗体製剤でありヒト組織と交差性を示さないこと、本薬の PK が日本人と外国人で大きく異なる可能性は低いと考えられること（6.R.1 参照）等を勘案すると、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者においても一定の有効性は期待できると判断した。

ただし、現在実施中の健康成人（日本人及び白人）を対象に PK、安全性等を検討する第 I 相試験（217653 試験）の成績が得られ次第、有効性及び安全性に及ぼす影響も含め、医療現場に速やかに情報提供する必要がある。また、COMET-ICE 試験で検討中の SARS-CoV-2 に対する抗体の有無による本剤の有効性への影響等について、製造販売後にも引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。

[27)] NIH Coronavirus Disease 2019（COVID-19）Treatment Guidelines、厚生労働省 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 5.3 版（2021 年 8 月 31 日）

また、COMET-ICE 試験において変異株に対する本剤の明確な有効性の低下は認められておらず、*in vitro* での検討において、検討された VOC 及び VOI に対する本薬の中和活性の低下は確認されていないこと（3.R.2 参照）も踏まえると、臨床でのデータは限定的ではあるものの、現時点では、これらの変異株に対する有効性は期待できるものと考える。

ただし、変異株に対する本剤の有効性について、製造販売後にも引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.1.2　エピトープ変異が有効性に与える影響について

申請者は、本薬投与によりエピトープに変異を有するウイルスが発現又は選択される可能性及び当該ウイルスの感染患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

COMET-ICE 試験において塩基配列解析が可能であったベースライン時点の 259 例（本薬群 127 例、プラセボ群 132 例）及びベースライン後の 80 例（本薬群 45 例、プラセボ群 35 例）の被験者から分離した SARS-CoV-2 を用いて、S タンパク質をコードする遺伝子配列を次世代塩基配列決定法により解析した（2021 年 5 月 18 日データカットオフ）[26)]。

ベースライン後でエピトープ変異が認められた被験者は、本薬群 22.2%（10/45 例）、プラセボ群 0%（0/35 例）であり、本薬群 1 例（E340K）において主要評価項目のイベントである疾患の急性期管理のための 24 時間を超える入院又は理由を問わない死亡が認められた。本薬群で認められた変異（アレル頻度）は E340K（99.7%～99.9%）4 例、S359G（8.2%、12.2%）2 例、A344V（6.2%）、R346G（5.2%）、K356R（7.5%）及び C361T（6.0%）各 1 例であった。

なお、ベースライン時点及びベースライン後の両方の塩基配列結果を有する被験者のうち、ベースライン後に新たなエピトープ変異が認められた被験者は、本薬群 20.0%（7/35 例）、プラセボ群 0%（0/29 例）であり、本薬群での変異の内訳は E340K 及び S359G 各 2 例、A344V、K356R 及び C361T 各 1 例であった。

ベースライン時点でエピトープ変異が認められた被験者は、本薬群 3.9%（5/127 例）、プラセボ群 3.0%（4/132 例）であり、いずれの被験者においても主要評価項目のイベントである疾患の急性期管理のための 24 時間を超える入院又は理由を問わない死亡は認められなかった。本薬群で認められた変異（アレル頻度）は C361T（5.1%、5.5%）2 例、L335S（6.7%）、C336R（11.1%）及び E340A（99.7%）各 1 例であった。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られた情報は限定的であるものの、ベースライン後に認められたエピトープ変異のうち E340K は、*in vitro* において中和活性の低下が確認されている（3.1.2.2.1 参照）ことから、本薬によりエピトープ変異を有するウイルスが発現又は選択される可能性について引き続き注視する必要がある。また、本薬に耐性を有する変異株の発現について、製造販売後に引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2　安全性について

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）における安全性の概要は表 25 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 25　海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団：2021 年 4 月 27 日データカットオフ）

	本薬群 （523 例）	プラセボ群 （526 例）
有害事象	114（22）	123（23）
副作用	8（2）	9（2）
重篤な有害事象	11（2）	32（6）
死亡に至った有害事象	0	4（＜1）
中止に至った有害事象	0	1（＜1）

例数（%）

また、海外で実施中又は実施済の臨床試験（COMET-PEAK 試験、ACTIV-3 試験、BLAZE-4 試験）における本薬投与例[28)]において、重篤な有害事象は、COMET-PEAK 試験（パート B）で点滴静脈内投与群 1 例（COVID-19 肺炎）、筋肉内投与群 3 例［COVID-19 肺炎、コロナウイルス性肺炎、脱水、両側性肺炎及び急性低酸素血症性呼吸不全各 1 例（重複含む）］、ACTIV-3 試験[29)]で 7 例（アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、呼吸不全、呼吸窮迫、高カルシウム血症、低酸素症及び溶血性貧血各 1 例）に認められ、ACTIV-3 試験の 3 例（アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群及び呼吸窮迫）は、治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。BLAZE-4 試験において重篤な有害事象は認められなかった。ACTIV-3 試験の本薬群で 11 例（無脈性電気活動 2 例、急性呼吸不全、心肺停止、心原性ショック、呼吸不全、肺の悪性新生物、多臓器機能不全症候群、COVID-19、COVID-19 肺炎及び死亡各 1 例）が死亡に至り、2 例（肺の悪性新生物及び多臓器機能不全症候群）を除いて、COVID-19 に起因するものと判断された。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）における過敏症を含む注入に伴う反応[30)]は、本薬群 1%（6/523 例）、プラセボ群 1%（6/526 例）に認められ（表 26）、本薬群で認められた事象はいずれもグレード 1 又は 2 であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

---

28)
- COMET-PEAK 試験（NCT04779879）：軽症から中等症の SARS-CoV-2 による感染症の非入院患者を対象として、パート A では、本薬製法 I *製剤又は製法Ⅱ* 製剤 500 mg が単回点滴静脈内投与（投与時間60分）され、パートBでは、本薬 製法Ⅱ* 製剤500 mg が単回点滴静脈内投与（投与時間15分）又は筋肉内投与された。パート A で30例（製法 I * 製剤8例、製法Ⅱ*製剤22例）、パートBで166例（点滴静脈内投与 84例、筋肉内投与 8 2例）に本薬が投与された（パートA : 2021 年6月8日データカットオフ、パートB : 2021 年7 月1 日データカットオフ）。
- ACTIV-3 試験（NCT04501978）：SARS-CoV-2 による感染症の入院患者を対象として、本薬 製法 I *製剤 500 mg が単回点滴静脈内投与（投与時間60 分）された。182 例に本薬が投与された（2021 年3 月18 日データカットオフ）。
- BLAZE-4 試験（NCT04634409）：軽症から中等症のSARS-CoV-2 による感染症の非入院患者を対象として、治療群7 では、本薬製法Ⅱ*製剤500 mg＋bamlanivimab 700 mg が単回静脈内投与（投与時間各30 分かつ2 剤の投与間隔30 分以上）された。101 例に本薬＋bamlanivimab が投与された（2021 年3 月17 日データカットオフ）。

29) ACTIV-3 試験では、SARS-CoV-2 による感染症の合併症として発現することが知られている重篤な症状（死亡を含む）は、臨床的臓器不全及び重篤な感染症を除き、治験薬と因果関係ありと判断されていない限り、重篤な有害事象として報告されない規定とされた。

30) 治験薬投与開始から 24 時間以内に発現した以下の事象。
MedDRA 標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応（広域）」及び「過敏症（狭域）」、並びに他の既承認のモノクローナル抗体で報告された注入開始から 24 時間以内に発現した注入に伴う反応に由来する、カスタマイズした PT の一覧に基づき定義された事象。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 26　海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）において認められた過敏症を含む注入に伴う反応
（安全性解析対象集団：2021 年 4 月 27 日データカットオフ）

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群（523 例）	プラセボ群（526 例）	本薬群（523 例）	プラセボ群（526 例）
全体	6（1）	6（1）	0	3（<1）
発熱	3（＜1）	1（＜1）	0	0
悪寒	2（＜1）	0	0	0
浮動性めまい	1（＜1）	3（＜1）	0	1（<1）
そう痒症	0	1（＜1）	0	1（<1）
発疹	0	1（＜1）	0	1（<1）
注入に伴う反応	1（＜1）	0	0	0
呼吸困難	1（＜1）	1（＜1）	0	0

例数（%）

また、ACTIV-3 試験において得られた情報として、注入に伴う反応[31)] は本薬群 10%（18/182 例）、プラセボ群 8%（14/178 例）に認められ、うちグレード 4 の事象は、本薬群 2 例［アナフィラキシー、気管支痙攣及び息切れ各 1 例（重複含む）］、プラセボ群 1 例（その他の反応）に認められた。本薬群で認められたグレード 4 の事象はすべて治験薬との因果関係は否定されず、重篤な有害事象であった。BLAZE-4 試験において注入に伴う反応[32)] は認められなかった。

日本人における安全性について、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬を投与した経験は得られていないものの、SARS-CoV-2 による感染症の診断基準、病態、重症化リスク因子、治療法等に国内外で大きな差異はなく、本薬は外来性因子に対する抗体製剤であること等を踏まえると、COMET-ICE 試験成績に基づき日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者に対する安全性について一定の評価は可能であると考えた。

なお、米国 Emergency Use Authorization 以降、2021 年 8 月 19 日までに自発報告として、米国で重篤な有害事象 1 例（COVID-19 肺炎）、アラブ首長国連邦で重篤な有害事象 3 例（COVID-19 肺炎 3 例）及び有害事象 1 例（発疹）が報告されたが、COMET-ICE 試験等の臨床試験成績に基づき評価した本剤のベネフィット・リスクバランスに影響する事象は認められていないと考える。

以上より、本剤の安全性プロファイルは許容可能であると考える。なお、本剤はタンパク製剤であること、臨床試験において過敏症（アナフィラキシーを含む）が認められていることから、当該リスクについて添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

COMET-ICE 試験等において得られた過敏症（アナフィラキシーを含む）等の情報を踏まえて適切に注意喚起を行うことを前提に SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の安全性リスクは管理可能と考える。また、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬を投与した経験は得られていないことから、明確に結論付けることは困難であるものの、本薬が外来性因子に対する抗体であること等から、日本人と外国人で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いと判断した。ただし、日本人における安全

31) 治験薬投与中又は投与後 2 時間以内に認められた以下の事象。
血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣、悪寒、下痢、頭痛、発熱、低血圧、そう痒、筋肉痛、発疹（蕁麻疹ではない）、悪心、息切れ、頻脈、咽喉刺激感／締付け、嘔吐、蕁麻疹、浮動性めまい、現実認識の変化、錯乱、精神状態の変化、その他治験責任医師等が判断した事象

32) 治験薬投与日に認められた、MedDRA 標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応（広域）」及び「血管浮腫（広域）」「過敏症（広域）」で定義された事象。

性について、実施中の臨床試験成績を含めて、製造販売後に引き続き情報収集し医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3　臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬として、レムデシビル、デキサメタゾン、バリシチニブが本邦において承認されており、薬剤のプロファイルに応じて中等症Ⅰ～重症の患者に対して使用されている。また、カシリビマブ及びイムデビマブ併用が承認され、重症化リスク因子を有する軽症～中等症Ⅰの患者を対象患者に対して使用されている[33)]。本剤は、COMET-ICE 試験において、重症化リスク因子を有し酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症に対して有効性及び安全性が示された。また、COMET-ICE 試験における酸素投与を要しない患者は、本邦の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 5.3 版（2021 年 8 月 31 日）における軽症～中等症Ⅰに相当する。したがって、本剤は重症化リスク因子を有する軽症～中等症Ⅰの SARS-CoV-2 による感染症患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 における検討を踏まえ、本剤は重症化リスク因子を有する軽症～中等症Ⅰの SARS-CoV-2 による感染症患者に対する治療選択肢の一つになると考える。なお、投与対象については 7.R.4 で議論する。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4　効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

COMET-ICE 試験において、重症化リスク因子を有し酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症患者に対して本剤の有効性及び安全性が示されたことから、効能・効果は「SARS-CoV-2 による感染症」とするとともに、本剤の投与対象は重症化リスク因子を有し酸素投与を要しない患者であることを注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 の検討を踏まえ、効能・効果を「SARS-CoV-2 による感染症」と設定することは可能と判断した。また、COMET-ICE 試験の選択・除外基準を踏まえ、本剤の投与対象の目安は、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症患者とすることが適切と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

[33)] 添付文書、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 5.3 版（2021 年 8 月 31 日）

7.R.5　用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

非臨床試験結果等に基づく検討を踏まえ、COMET-ICE 試験の用法・用量について本薬 500 mg を単回静脈内投与することと設定し（6.R.2 参照）、SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性及び安全性が示されたことから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、用法・用量は本薬 500 mg を単回静脈内投与とすることが適切と考える。また、臨床薬理における検討を踏まえ（6.R.3 参照）、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量は成人と同じとすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量について、本薬 500 mg を単回静脈内投与と設定することは可能と判断した。また、実施中の健康成人（日本人及び白人）を対象に PK、安全性等を検討する第 I 相試験（217653 試験）及び 12 歳以上の小児を含む患者を対象とする臨床試験の成績がそれぞれ得られ次第、日本人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量の妥当性を評価し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における安全性等を確認するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査（目標例数：630 例、観察期間：28 日間）の実施を計画している。

機構は、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本剤を投与した経験がないこと、本剤投与後に過敏症（アナフィラキシーを含む）が認められていること（7.R.2 参照）等を踏まえ、製造販売後に日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者における安全性等を確認するための使用成績調査を実施する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

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

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9.　特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価

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

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

以上

特例承認に係る報告（2）

令和 3 年 9 月 21 日

申請品目

［販　売　名］　ゼビュディ点滴静注液 500 mg
［一　般　名］　ソトロビマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 9 月 6 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

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

専門協議では、特例承認に係る報告（1）に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1　変異株に対する中和活性（CTD 5.3.5.4：2021N483004）

特例承認に係る報告(1)の確定以降､変異株に対する中和活性について新たな試験成績が提出された。

アミノ酸変異を有する S タンパク質を発現させた非増殖性水疱性口内炎ウイルス（シュードウイルス粒子）を本薬で処理し、Vero E6 細胞を用いて、20～24 時間培養後の細胞中のウイルス感染を検出するルシフェラーゼレポーターアッセイにより、本薬の中和活性が検討された。結果は表 27 のとおりであり、野生株に対する中和活性と大きく異ならなかった。

機構は、本情報について添付文書において情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

表 27　VOC 及び VOI 等に対する中和活性

系統	検討されたアミノ酸変異	中和活性の変化倍率 a)	添付資料 CTD
AY.1 系統（Delta 株 b)）	T19R、T95I、G142D、E156G、F157 欠失、R158 欠失、W258L、K417N、L452R、T478K、D614G、P681R、D950N	1.1	CTD 5.3.5.4：2021N483004
AY.2 系統（Delta 株 b)）	T19R、V70F、G142D、E156G、F157 欠失、R158 欠失、A222V、K417N、L452R、T478K、D614G、P681R、D950N	1.3	CTD 5.3.5.4：2021N483004

a）変異株における EC_{50}（幾何平均）／野生株における EC_{50}（幾何平均）
b）B.1.617.2 系統から派生した系統であり、Delta 株の一部として取り扱われている（2021 年 9 月 15 日時点）。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、特例承認に係る報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 29 及び表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 29　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	該当なし	・市販直後調査における情報提供 ・投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）

表 30　使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	SARS-CoV-2 による感染症による重症化リスク因子を有し酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症患者
観察期間	本剤投与日を 1 日目として 29 日目まで（本剤投与翌日から 28 日間）
予定症例数	630 例（登録例数として）
主な調査項目	患者背景、前治療歴、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種状況、本剤投与状況、併用薬、体温、SpO_2、臨床症状、高度治療室又は集中治療室への入室状況、入院状況、妊娠、有害事象

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

2.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

3.　総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］

SARS-CoV-2 による感染症

［用法・用量］

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ソトロビマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を単回点滴静注する。

［承認条件等］

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
   (1) 第 1 号関係
   本剤は、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、追加の臨床試験の成績がとりまとめられ次第、速やかに報告すること。
   (2) 第 2 号関係
   本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
   (3) 第 3 号関係
   本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
   (4) 第 4 号関係
   本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
   (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
   (2) 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
   (3) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 4 ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

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

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ADE	Antibody-dependent enhancement	抗体依存性免疫増強
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28\ day}$	Area under the serum concentration-time curve up to 28 days	投与開始時から 28 日後までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the serum concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve up to the time of last measurable drug concentration	投与開始時から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the serum concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
$C_{28\ day}$	Observed serum concentration 28 days after dosing	投与 28 日後の血清中濃度
CE-SDS	Capillary gel electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C1q	Complement 1, q subcomponent	－（該当なし）
米国 CDC	Centers for disease control and prevention	米国疾病予防管理センター
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC_{50}	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
EC_{90}	90% effective concentration	90%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EOPCB	End of production cell bank	生産終了時のセルバンク
[redacted]	[redacted]	[redacted]
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
GISAID	Global initiative on sharing avian influenza data	－（該当なし）
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G

略語	英語	日本語
IL	Interleukin	インターロイキン
IP-10	Interferon inducible protein-10	インターフェロン誘導タンパク質-10
ITT	Intent-to-treat	－（該当なし）
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性タンパク質-1
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NYHA	New York heart association	ニューヨーク心臓協会
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV	SARS-associated coronavirus	SARS コロナウイルス
SE-HPLC	Size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
VOC	Variants of concern	懸念される変異株
VOI	Variants of interest	注目すべき変異株
V1	Volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V2	Volume of distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World health organization	世界保健機関
医薬品医療機器等法	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）
医薬品医療機器等法施行規則	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号）
医薬品医療機器等法施行令	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年 2 月 1 日政令第 11 号）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	ゼビュディ点滴静注液 500 mg
本薬	－（該当なし）	ソトロビマブ（遺伝子組換え）