



血液がん患者に対する 新たな COVID-19 対策：

抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体薬 (チキサゲビマブ / シルガビマブ)

アストラゼネカ株式会社 メディカル本部

黒石奈保

● 要旨

SARS-CoV-2 による感染症の治療及び曝露前の発症抑制に対する中和抗体薬であるチキサゲビマブ及びシルガビマブが 2022 年 8 月 30 日に特例承認された。新型コロナウイルスワクチンを接種しても十分に免疫応答が得られない血液がん等の患者が日常生活を取り戻すための一助となることが期待される。

キーワード：血液がん患者，新型コロナウイルス感染症（COVID-19），中和抗体薬，チキサゲビマブ / シルガビマブ（エバシエルド[®]筋注セット）

はじめに

血液がん患者が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に罹患した場合，一般成人と比べて重症化リスクが高いことが報告されている¹⁾。新型コロナウイルスワクチンの接種は全国民に広く推奨されているが，急性白血病や悪性リンパ腫などは疾患の進行が速く，治療開始のタイミングが遅れることの不利益が大きいことから，ワクチン接種のタイミングが難しい場面も多く，さらに治療やがん種によってワクチンによる免疫の獲得が十分ではない可能性が報告されている²⁾³⁾。また，造血細胞移植後の一定期間はワクチン接種後の免疫応答が不十分である可能性がある⁴⁾。実際，本邦における研究では，抗 CD20 抗体の治療を受けた日本人 B 細胞リンパ腫の患者において，ワクチン接種後 9 カ月間は免疫の獲得が得られない患者が多く，長期に免疫が

抑制されることが報告されている⁵⁾⁶⁾。これらの患者には，ワクチンによる能動免疫に加えて，新たな選択肢として受動免疫を補充する中和抗体薬が必要であり，その開発が進められてきた。

SARS-CoV-2 による感染症の治療及び免疫不全の患者を対象とした曝露前の発症抑制に対する中和抗体薬であるチキサゲビマブ / シルガビマブ（エバシエルド[®]筋注セット，以下「本剤」）が 2022 年 8 月 30 日に特例承認された。当面の間は，免疫不全の患者に安定した投与機会を提供するため，一般流通は行わず，厚生労働省が所有した上で，本剤特有の効能である発症抑制目的での投与についてのみ，薬剤が無償で配分される。本剤の配分を希望する医療機関は，都道府県に申し出，順次「エバシエルド登録センター」に登録され，対象者への投与分を都度発注する⁷⁾。2022 年 9 月 14 日より本剤の供給が開始され，多くの血液がん患者に投与が開始されている。

【連絡先】 黒石奈保（KUROISHI Naho）：アストラゼネカ株式会社 メディカル本部
〒108-0023 東京都港区芝浦 3 丁目 1 番 1 号 田町ステーションタワー N

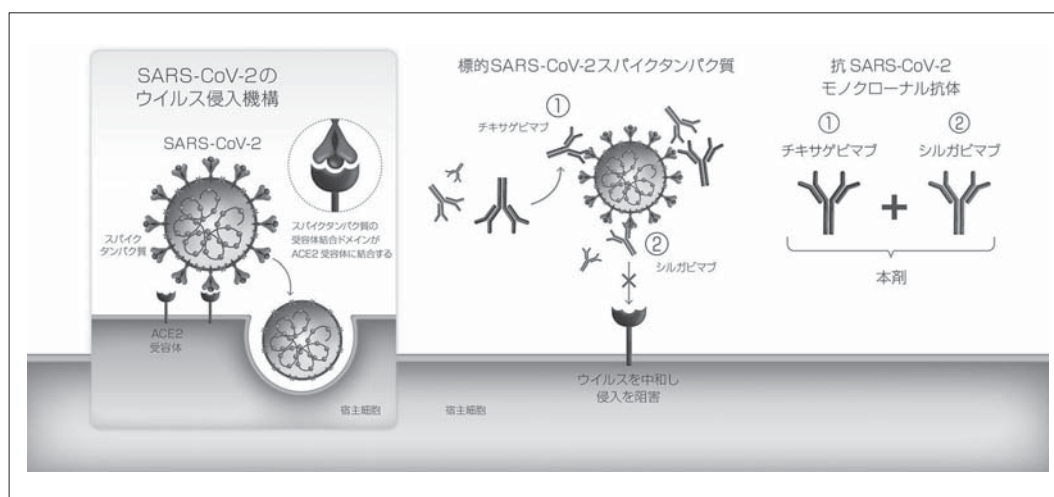


図1 作用機序

1. 製法・作用機序

チキサゲビマブ及びシルガビマブは、SARS-CoV-2 感染症からの回復期にある患者のB細胞に由来する2種類のヒト免疫グロブリンG1 κ モノクローナル抗体であり、免疫グロブリン重鎖定常領域 (Fc 領域) に YTE 置換 (M252Y/S254T/T256E のアミノ酸置換) を導入することにより、胎児性Fc受容体 (FcRn) に対する抗体の親和性が高まり、抗体の再循環が促進され、半減期が延長する。また、Fc 領域に TM 置換 (L234F/L235E/P331S のアミノ酸置換) を導入することにより、Fc γ R 及び補体 C1q への結合が減少し、COVID-19 の病態に寄与する可能性がある抗体依存性感染増強 (ADE) 及び免疫応答の不適切な活性化のリスクが制限されている。

チキサゲビマブ及びシルガビマブは、SARS-CoV-2 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し、ウイルスの宿主細胞への侵入を阻害することで効果を発揮する (図1)。

2. 効能又は効果

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。

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。また、当面の間は、曝露前の発症抑

制目的での投与に限定され、投与対象となる「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。」の範囲については、日本感染症学会の「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第14.2版」(2022年9月30日)⁸⁾を踏まえ、以下のとおりとされている⁷⁾。なお、SARS-CoV-2 による感染症患者の濃厚接触者は除外されており、曝露後の発症抑制目的で使用することはできない。

- 抗体産生不全あるいは複合免疫不全を呈する原発性免疫不全症の患者
- B細胞枯渇療法 (リツキシマブ等) を受けてから1年以内の患者
- プルトン型チロシンキナーゼ阻害薬を投与されている患者
- キメラ抗原受容体T細胞レシピエント
- 慢性移植片対宿主病を患っている、又は別の適応症のために免疫抑制薬を服用している造血細胞移植後のレシピエント
- 積極的な治療を受けている血液悪性腫瘍の患者
- 肺移植レシピエント
- 固形臓器移植 (肺移植以外) を受けてから1年以内の患者
- 急性拒絶反応でT細胞又はB細胞枯渇剤による治療を最近受けた固形臓器移植レシピエント
- CD4 Tリンパ球細胞数が50 cells/ μ L未満の未治療のHIV患者

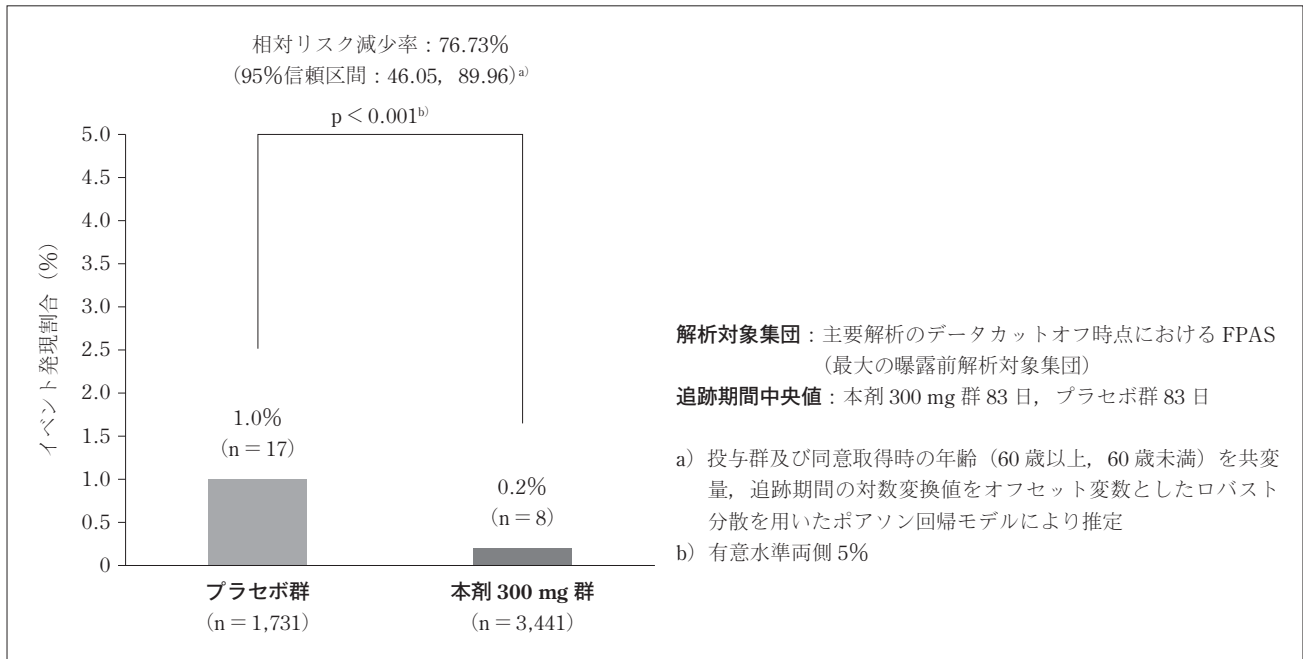


図 2 初発の SARS-CoV-2 による感染症の症状の発現 (PROVENT 試験：主要解析)

さらなる詳細については, 日本血液学会及び日本造血・免疫細胞療法学会より, 投与タイミングに係わるガイドンスが示されている⁹⁾¹⁰⁾。

なお, SARS-CoV-2 による感染症の治療では, 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。

3. 用法及び用量

〈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 40 kg 以上の小児には, チキサゲビマブ及びシルガビマブとしてそれぞれ 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, チキサゲビマブ及びシルガビマブとしてそれぞれ 300 mg を併用により筋肉内注射することもできる。

そのため, 本剤の用法及び用量は SARS-CoV-2 変異株の流行状況等を踏まえて選択する必要があるが, 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, これらの変異株の流行期においては, チキサゲビマブ及びシルガビマブとしてそれぞれ 300 mg とすることが基本となる。

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

通常, 成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には, チキサゲビマブ及びシルガビマブとして

それぞれ 300 mg を併用により筋肉内注射する。

なお, 本剤は各製剤 300 mg (各 3 mL) と投与量が比較的多いため, 各製剤を混和せず別々のシリンジに抜き取り, 左右の臀部に逐次筋肉内注射することに注意を要する。

4. 臨床試験における有効性

1) 海外第Ⅲ相曝露前予防試験 (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¹¹⁾において, 本剤 300 mg (チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg 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

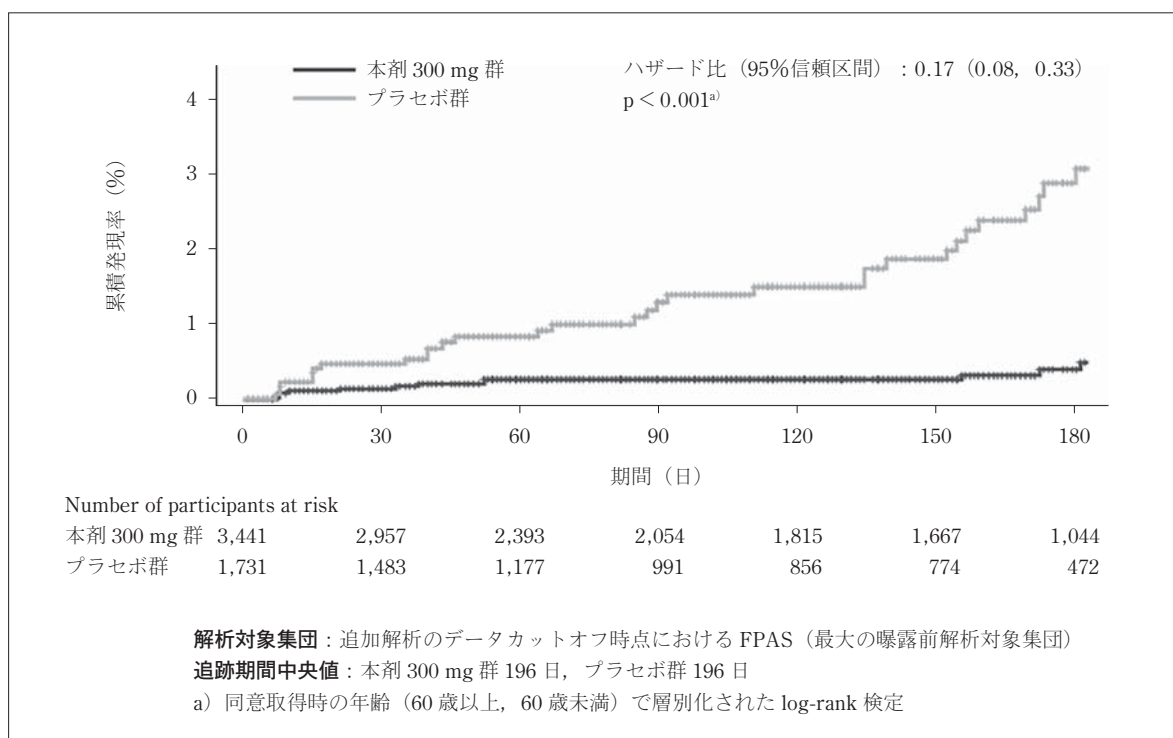


図3 初発の症状発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (PROVENT 試験：補足的解析)

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 76.73% (95%信頼区間: 46.05%, 89.96%) であった ($p < 0.001$) (図2)。

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 82.80% (95%信頼区間: 65.79%, 91.35%) であった ($p < 0.001$)。この結果は主要解析の結果と一貫しており, 本剤 300 mg 群の有効性は持続的であり, 6 カ月以上維持されたことが示された。

さらに補足的解析として, RT-PCR 検査で陽性が確認された初発の SARS-CoV-2 による感染症の症状 (イベント) 発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成し, Cox 比例ハザードモデルによる解析を実施した。イベント発現までの期間は, プラセボ群と比較して本剤 300 mg 群で長かった (ハザード比 = 0.17 [95%信頼区間: 0.08, 0.33], $p < 0.001$, log-rank 検定) (図3)。

2) 海外第Ⅲ相曝露後予防試験 (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において, 本剤 300 mg (チキサゲビマブ 150 mg 及びシルガビマブ 150 mg 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 33.31% (95%信頼区間: -25.92%, 64.68%) であった ($p = 0.212$)。本剤 300 mg 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な有効性は認められなかったことから, SARS-CoV-2 による感染症患者の濃厚接触者は本剤の投与対象からは除外されている。

3) 国際共同第Ⅲ相外来治療試験 (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¹²⁾において、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50.49%(95%信頼区間:14.56%,71.31%)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。

事前に規定した付加的な解析による、プラセボ群と比較した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期間別の相対リスク減少率は、症状発現後3日以内に投与を受けた被験者で88.01%、症状発現後5日以内に投与を受けた被験者で66.93%、症状発現後7日以内に投与を受けた被験者で50.49%であり、症状発現後早期に本剤600mgを投与された被験者で、最大の治療ベネフィットが認められた。

5. 変異株に対する有効性

臨床試験(PROVENT試験)においては、delta株(B.1.617.2系統)流行期までの臨床の有効性が確認されている。その後流行した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、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の50%有効濃度(EC_{50})はそれぞれ野生型の12~30、176及び5.4倍であった。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、

チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の EC_{50} 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。米国立衛生研究所(National Institutes of Health:NIH)のCOVID-19治療ガイドラインでは、BA.1、BA.1.1、BA.4及びBA.5系統に対して、*in vitro*での中等度の感受性の低下が認められるが、予想される臨床的活性はActiveとされている¹³⁾。

米国では2021年12月に緊急使用許可を取得し、omicron流行期間中に本剤の使用が開始されているが、ワクチンの追加接種後に抗体反応がみられなかった血液がん患者37例のサブグループ中25例に曝露前予防として本剤を投与したレトロスペクティブ研究においては、本剤投与群ではCOVID-19感染は認められなかったのに対し、本剤を投与しなかった12例では、3例が感染、1例が死亡しており、少数ながらomicron株流行期の臨床的有効性も報告されている¹⁴⁾。また、イスラエルにおいて、omicron株流行期に主に血液がん患者を含む免疫不全状態の患者に曝露前予防として本剤を投与したデータベース研究では、COVID-19感染は本剤を投与していない群では308/4,299例(7.2%)であったのに対し、本剤投与群では29/825例(3.5%)と、感染リスクは約半分に減少し(OR:0.51,95%CI:0.30-0.84)、入院及び死亡のリスクは92%減少することが報告されている(OR:0.08,95%CI:0.01-0.54)¹⁵⁾。しかしながら、米国ではBQ.1及びBA.4.6などの新たな系統が報告されており、引き続き変異株の流行状況を注視していく必要がある¹⁶⁾。

6. 安全性

1) 重大な副作用

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症(頻度不明)が設定されている。海外第Ⅲ相試験(PROVENT試験及びSTORM CHASER試験)の注目すべき有害事象として集計されたアナフィラキシー及びその他の重篤な過敏症反応の発現割合は、本剤群0.1%未満(1/4,210例)、プラセボ群0%(0/2,108例)であった。国際共同第Ⅲ相試験(TACKLE試験)では、該当の事象は認められなかった。本剤群の1例に発現したアナフィラキシーは、治験実施計画書で規定したアナフィラキシーの基準に合致していなかった。しかしながら、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が重要であり、投与終了後も症状のないことを確認する必要がある。

2) その他の副作用

海外第Ⅲ相試験（PROVENT 試験及び STORM CHASER 試験）の注目すべき有害事象として集計された注射部位反応の発現割合は、本剤群 2.0% (86/4,210 例)、プラセボ群 1.9% (40/2,108 例) であった。国際共同第Ⅲ相試験（TACKLE 試験）では、本剤群 3.1% (14/452 例)、プラセボ群 2.9% (13/451 例) に認められた。

おわりに

新型コロナウイルス感染症は、数度にわたる流行の波を繰り返しながらいまだ収束の気配なく流行が続いている。今般、本邦で投与が開始された曝露前の発症抑制に対する適応を有するチキサゲビマブ及びシルガビマブは、新型コロナウイルスワクチンを接種しても十分に免疫応答が得られない方々が日常生活を取り戻すための一助となることが期待されている。本剤の投与が先行した海外では、omicron 株の流行期において、血液がん患者等の免疫抑制状態の患者での COVID-19 感染の減少などのインパクトが報告されている。本邦において本剤の投与対象となる免疫抑制状態の患者は約 16 万人と推定されており、国と連携して本剤を必要とするこれらのすべての患者にお届けする供給体制を整えている。

次の感染拡大に備えて、本邦における新型コロナウイルスワクチン接種率の更なる増加に加えて、免疫不全の患者における追加の予防策として本剤が活用されることが期待される。

文 献

- 1) He W, Chen L, Chen L, et al: COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020; **34**(6): 1637-1645.
- 2) Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, et al: Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; **39**(8): 1081-1090.e2.
- 3) Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al: Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J*. 2021; **11**(7): 136.
- 4) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン 予防接種 第3版 (2018年4月)
- 5) Okamoto A, Fujigaki H, Iriyama C, et al: CD19-positive lymphocyte count is critical for acquisition of anti-SARS-CoV-2 IgG after vaccination in B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2022; **6**(11): 3230-3233.
- 6) Funakoshi Y, Yakushijin K, Ohji G, et al: Limited increase in antibody titers following mRNA SARS-CoV-2 vaccination for more than 3 years after final dose of anti-CD20 antibody. *Int J Hematol*. 2022; **115**(1): 7-10.
- 7) 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 (2022年9月1日)：新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬「チキサゲビマブ及びシルガビマブ」の医療機関への配分について (別紙及び質義応答集の修正) Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/000998599.pdf> [Accessed 2022 Oct 21]
- 8) 日本感染症学会：COVID-19に対する薬物治療の考え方 第14.2版 (2022年9月30日) Available at: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_220930.pdf [Accessed 2022 Oct 21]
- 9) 日本血液学会：新型コロナウイルス感染症予防のための中和抗体薬「チキサゲビマブ/シルガビマブ (エバシールド筋注セット)」の血液腫瘍患者への投与について (2022年9月13日) Available at: http://www.jshem.or.jp/modules/news/index.php?content_id=124 [Accessed 2022 Oct 21]
- 10) 日本造血・免疫細胞療法学会：新型コロナウイルス感染症予防のための中和抗体薬「チキサゲビマブ/シルガビマブ (エバシールド筋注セット)」の血液腫瘍患者への投与について (2022年9月12日) Available at: https://www.jstct.or.jp/modules/news/index.php?content_id=457 [Accessed 2022 Oct 21]
- 11) Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al: Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022; **386**(23): 2188-2200.
- 12) Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al: Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022; **10**(10): 985-996.
- 13) National Institutes of Health: COVID-19 Treatment Guidelines (Last Updated: August 18, 2022) Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/variants-and-susceptibility-to-mabs/> [Accessed 2022 Oct 21]
- 14) Ollila TA, Masel RH, Reagan JL, et al: Seroconversion

- and outcomes after initial and booster COVID-19 vaccination in adults with hematologic malignancies. *Cancer*. 2022; **128**(18): 3319-3329.
- 15) Kertes J, Shapiro Ben David S, Engel-Zohar N, et al: Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2022; ciac625. [Online ahead of print]
- 16) U.S. Food and Drug Administration: FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) Available at: <https://www.fda.gov/media/154701/download> [Accessed 2022 Oct 21]
-