

DI 委員会トピックス

抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の比較について

両剤とも、2019 年 12 月に中華人民共和国で確認された SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）の世界的流行を受け開発された、完全ヒト IgG1モノクローナル抗体である。

コロナウイルスは多くの異なるタンパク質を使用して細胞を複製および侵入するが、スパイクタンパク質（以下、S タンパク質）は受容体に結合するために使用する主要な表面タンパク質である。S タンパク質がヒト細胞受容体に結合した後、ウイルス膜はヒト細胞膜と融合し、ウイルスのゲノムがヒト細胞に入り、感染を開始できるようになる。

両剤とも、SARS-CoV-2 の S タンパク質に対する中和抗体であり、SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている。

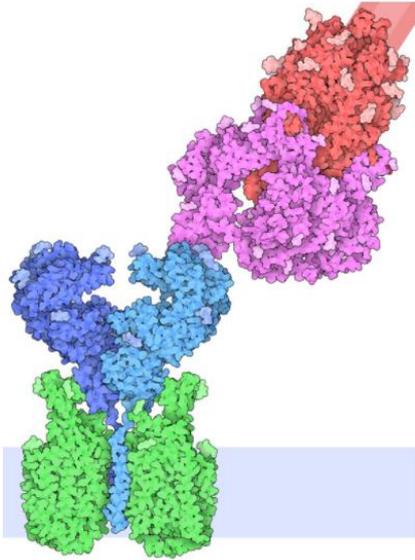
中和抗体薬は、発症から時間の経っていない軽症例において重症化を抑制する効果が示されている。

ソトロビマブ（ゼビュディ）は、オミクロン株で認める S タンパク質の変異を持つシュードタイプウイルスに対して中和活性を維持しているという報告がある一方で、カシリビマブ・イムデビマブ（ロナプリーブ）は、オミクロン株の分離ウイルスに対して中和活性が著しく低下している可能性があるという報告がある。しかしこれらの結果は in vitro（試験管内）での評価であり、解釈に注意が必要である。¹⁾ しかしながらこの結果を踏まえ現段階で厚生労働省はオミクロン株の治療にロナプリーブは推奨していない（2022年1月）²⁾。

尚、両剤ともに中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては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と注意喚起されている。

一般名	カシリビマブ（遺伝子組換え）／イムデビマブ（遺伝子組換え）	ソトロビマブ（遺伝子組換え）
商品名	ロナプリーブ [®] 注射液セット300/1332	ゼビュディ [®] 点滴静注液500mg
化学名	[カシリビマブ] アミノ酸残基 214 個の L 鎖 2 本とアミノ酸残基 450 個の H 鎖 2 本からなる糖タンパク質 [イムデビマブ] アミノ酸残基 216 個の L 鎖 2 本とアミノ酸残基 450 個の H 鎖 2 本からなる糖タンパク質	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
分子式	C ₆₄₅₄ H ₉₉₇₆ N ₁₇₀₄ O ₂₀₂₄ S ₄₄ / C ₆₃₉₆ H ₉₈₈₂ N ₁₆₉₄ O ₂₀₁₈ S ₄₂	C ₆₄₉₂ H ₁₀₀₆₀ N ₁₇₄₄ O ₂₀₃₈ S ₄₀
分子量	約148,000/約147,000	約149,000
効能・効果	SARS-CoV-2による感染症 SARS-CoV-2による感染症の発症抑制	SARS-CoV-2による感染症
規格	2.5ml 11.1ml	8mL
剤形	注射液	注射液
排泄	通常のアミノ酸と同様肝臓で分解される	
用法・用量	通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ600mgを	通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ソトロビマブ（遺伝子組換え）として500mgを単回点滴静注する。

	<p>併用により単回点滴静注又は<u>単回皮下注射</u>する。 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<u>8日目以降</u>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。</p>	<p>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。症状発現から<u>1週間程度まで</u>を目安に投与することが望ましい。</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>調製前に約20分間室温に放置しておくこと。</p> <p>11.1mLバイアルには、2回投与分（1回5mL）の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃まで）で最大16時間、又は2～8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。</p> <p>【点滴静注】</p> <p>生理食塩液50、100、150mLに希釈した場合は20分以上、250mLに希釈した場合は30分以上かけて投与すること。</p> <p>調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。</p> <p>0.2μmのインラインフィルターを使用すること。</p> <p>【皮下注】</p> <p>注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選び、2つのバイアルからそれぞれ2.5mLずつ抜き取った計4本のシリンジを別々の場所に投与すること。</p> <p>注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は各回の注射部位から少なくとも5cm離すこと。</p>	<p>希釈前に室温で遮光して約15分間静置すること。希釈後の溶液を保存する場合は25℃以下で保存し、6時間以内に投与を完了すること。低温（2～8℃）で保存した場合は、使用時に溶液を室温に戻し、希釈時から24時間以内に投与を完了すること。</p> <p>生理食塩液または5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ（50mLまたは100mL）から8mLをあらかじめ抜き取り、本剤8mLをバイアルから採取して、点滴バッグへ添加する。</p> <p>点滴静注は室温で30分かけて行うこと。</p> <p>0.2μmのインラインフィルターを使用することが望ましい。</p>

<p>作用機序</p>	 <p>スパイクタンパク質（赤と赤紫）が受容体ACE2（青）に結合した複合体のイラスト。ACE2はアミノ酸輸送体BOAT1（緑）を含む複合体の一部である。細胞膜があるおおよその位置は下方に薄い青で示す。</p>	<p>スパイクタンパク質（赤と赤紫）は細胞表面にあるACE2（アンギオテンシン変換酵素2、angiotensin-converting enzyme 2：青）に結合する（下部3ブロック）。ACE2は血圧の調節に関係するペプチドホルモンの一つアンギオテンシンを活性化する酵素である。ACE2は肺、心臓、腎臓、腸の細胞で見られ、これらの細胞はウイルスによる感染の対象となる。複合体の中で、ACE2はアミノ酸輸送体BOAT1（緑）にも結合している。ここに示すイラストはこの複合体の構造に、スパイクタンパク質の構造を重ね合わせて描いたものである。^{3) 4)}</p> <p>中和抗体は、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上のACE2受容体結合部位とは異なる部位に結合し、SARS-CoV-2 に対する中和作用を示す。また、in vitro において、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を発現する細胞に対し抗体依存性細胞傷害活性及び抗体依存性細胞貪食活性を誘導した。</p>
<p>相対的イベント抑制率</p>	<p>ロナプリーブを18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤単回点滴静注時の有効性、安全性及び忍容性を評価した。</p> <p>重症化リスク因子を1つ以上持つCOVID-19外来患者4,057人を解析対象としたランダム化比較試験では、発症から7日以内のカシリピマブ/イムデピマブの単回点滴静注投与により、プラセボと比較して、COVID-19による入院または全死亡がそれぞれ71.3%（1.3%対4.6%、$p<0.0001$）、70.4%（1.0%対3.2%、$p=0.0024$）有意に減少した。また、症状が消失するまでの期間（中央値）は、両投与群ともプラセボ群に比べて4日短かった（10日対14日、$p<0.0001$）。</p>	<p>ゼビュディを18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤単回点滴静注し有効性及び安全性を評価した。1つ以上の重症化リスク因子を持つ軽症COVID-19患者を対象とした第3相のランダム化比較試験では、中間解析において発症から5日以内にソトロピマブ500mg単回投与群（291名）では、プラセボ投与群（292名）と比較して、主要評価項目である投与29日目までの入院または死亡が85%減少した（$p=0.002$）最終報告は79%の減少であった。また重篤な有害事象は、ソトロピマブ投与群で2%、プラセボ投与群で6%と、ソトロピマブ投与群のほうが少なかった。</p>
<p>主な副作用</p>	<p>infusion reaction</p> <p>infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p>	

半減期	カシリビマブ：22.0day イムデビマブ：19.5day	ソトロビマブ：49.3day
備考	<p>両剤とも、現在（2022.01.17）では日本国政府により国内での供給量が確保されている。現時点で本剤の供給量は限られているため、本剤の入手を希望する際は、医療機関登録および対象症例ごとの製品発注が必要となっている。</p> <p>両剤とも、日本政府の特例承認を受けている薬剤のため薬剤投与前に同意書を取りカルテに添付することが必要になっている。</p>	

参考

- ・中外製薬ホームページ <https://chugai-pharm.jp/product/ron/div/> ロナプリーブインタビューフォーム
 - ・GSK 株式会社ホームページ <https://gskpro.com/ja-jp/products-info/xevudy/> ゼビュディインタビューフォーム
- 1) 国立感染症研究所 2021.12.28 第5報 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10876-sars-cov-2-b-1-1-529.html>
 - 2) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬の医療機関への配分について（疑義応答集の修正）の Q20 <https://www.mhlw.go.jp/content/000836895.pdf>
 - 3) Protein data bank japan 6M17 2019-nCoV RBD / ACE2-B0AT1 複合体 <https://pdbj.org/mine/summary/6m17>
 - 4) PDBj 入門 > 今月の分子 <https://numon.pdbj.org/mom/246?l=ja>