

電子化された添付文書改訂のお知らせ (第10版)

2023年9月
グラクソ・スミスクライン株式会社

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
ソトロビマブ(遺伝子組換え)注

ゼビユディ点滴静注液500mg XEVDY for Intravenous Injection

この度、ゼビユディ点滴静注液500mgの電子化された添付文書を改訂致しましたのでお知らせいたします。
今後のご使用に際しましてご参照くださいますようお願い申し上げます。

改訂内容

改訂後(下線部:追記箇所)	改訂前
14. 適用上の注意 14.2 薬剤投与時の注意 (省略) 14.2.3 点滴静注は室温で投与する輸液量が50mLの場合は15分、100mLの場合は30分かけて行うこと。	14. 適用上の注意 14.2 薬剤投与時の注意 (省略) 14.2.3 点滴静注は室温で30分かけて行うこと。

[改訂理由]

注入時間を変更して実施された複数の臨床試験において、注入に伴う反応(Infusion-Related Reaction)の発現状況を確認したところ、本剤を投与する輸液量が50mLの場合は15分、100mLの場合は30分かけて投与することを支持する結果が得られたことから、追記しました。

改訂内容

改訂後(下線部:追記箇所)	改訂前
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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] 15.1.2 18~36週間のフォローアップ期間を伴う複数の比較臨床試験において、ソトロビマブ500mgの単回静脈内投与による治療下で抗薬物抗体(ADA)が9%(101/1101)の患者で検出され、ソトロビマブに対する中和抗体の産生は認められなかった。	15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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]

[改訂理由]

臨床試験において収集されたデータ及びその後の分析から免疫原性に関する情報が得られたため、追記しました。
ソトロビマブに対する中和抗体の産生は認められず、ADAが安全性、有効性及び薬物動態に影響を及ぼすことを関連付ける根拠はありません。

改訂内容

改訂後(下線部:追記箇所、取消線:削除箇所)	改訂前
16.1.2 SARS-CoV-2による感染症患者 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者にソトロビマブ500mgを1時間かけて単回点滴静注した時の薬物動態パラメータを表2に示す(外国人データ)。	16.1.2 SARS-CoV-2による感染症患者 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者にソトロビマブ500mgを1時間かけて単回点滴静注した時の薬物動態パラメータを表2に示す(外国人データ)。

表2 ソトロビマブ500mgをSARS-CoV-2による感染症患者に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ(外国人データ)

薬物動態パラメータ	Cmax (µg/mL)	C ₂₈ ^{注1)} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₈ ^{注2)} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)
平均値±標準偏差	219±100 264±116	25.8±8.3 42.6±13	1529±147 1896±221	49.3±7.3 58.7±12

各9例
注1)363/460例
注2)8例

表2 ソトロビマブ500mgをSARS-CoV-2による感染症患者に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ(外国人データ)

薬物動態パラメータ	Cmax (µg/mL)	C ₂₈ ^{注1)} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₈ ^{注2)} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)
平均値±標準偏差	219±100	25.8±8.3	1529±147	49.3±7.3

各9例
注1)363例
注2)8例

[改訂理由]

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(COMET-ICE試験)の新たに得られた24週データの総括報告書において、再測定された血清中濃度データに基づくPKデータが得られたため、当該データを改訂しました。

改訂内容

改訂後(下線部:追記箇所、取消線:削除箇所)	改訂前																																																					
<p>18.2 <i>In vitro</i>における抗ウイルス活性</p> <p>ソトロビマブはSARS-CoV-2の臨床分離株を用いた試験において、野生型(USA-WA1/2020株)に対して濃度依存的な中和作用を示し、EC₅₀は100.1ng/mLであった(Vero E6細胞)。</p> <p>SARS-CoV-2の変異株の臨床分離株を用いた試験において、alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、kappa株(B.1.617.1系統)及びdelta株(B.1.617.2系統)に対する中和活性のEC₅₀は野生型の0.4~3.0倍であった(Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞)。また、omicron株(B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4及びBA.5系統)及びXD系統に対する中和活性のEC₅₀はそれぞれ野生型の3.8、4.3、15.7、25.1、48.4、21.6及び2.1倍であった(Vero E6-TMPRSS2細胞)。</p> <p>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及びAY.4.2系統)、epsilon株(B.1.427及びB.1.429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)及びmu株(B.1.621系統)にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対する中和活性のEC₅₀は野生型の0.35~2.3倍であった(Vero E6細胞)。また、omicron株(B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、BA.4.6、BA.5、BF.7、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB.1及びXBB.1.5系統)にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対する中和活性のEC₅₀はそれぞれ野生型の2.7、3.3、16、16.6、8.3、10.0、7.3、21.3、57.9、22.6、74.2、778、28.5、94、6.5及び11.3倍であった(Vero E6細胞)。SARS-CoV-2の変異株(スパイクタンパク質にみられる主要変異を導入したシュードタイプウイルス及び臨床分離株)を用いて検討した中和試験の成績を表1に示す。[5.3参照]</p>	<p>18.2 <i>In vitro</i>における抗ウイルス活性</p> <p>ソトロビマブはSARS-CoV-2の臨床分離株を用いた試験において、野生型(USA-WA1/2020株)に対して濃度依存的な中和作用を示し、EC₅₀は100.1ng/mLであった(Vero E6細胞)。</p> <p>SARS-CoV-2の変異株の臨床分離株を用いた試験において、alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、kappa株(B.1.617.1系統)及びdelta株(B.1.617.2系統)に対する中和活性のEC₅₀は野生型の0.4~3.0倍であった(Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞)。また、omicron株(B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4及びBA.5系統)及びXD系統に対する中和活性のEC₅₀はそれぞれ野生型の3.8、4.3、15.7、25.1、48.4、21.6及び2.1倍であった(Vero E6-TMPRSS2細胞)。</p> <p>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及びAY.4.2系統)、epsilon株(B.1.427及びB.1.429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)及びmu株(B.1.621系統)にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対する中和活性のEC₅₀は野生型の0.35~2.3倍であった(Vero E6細胞)。また、omicron株(B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、BA.4.6、BA.5、BF.7、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB.1及びXBB.1.5系統)にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対する中和活性のEC₅₀はそれぞれ野生型の2.7、3.3、16、16.6、8.3、10.0、7.3、21.3、57.9、22.6、74.2、778、28.5、94、6.5及び11.3倍であった(Vero E6細胞)。[5.3参照]</p>																																																					
<p>表1 SARS-CoV-2変異株に対する中和活性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">系統</th> <th colspan="2">野生型に対する中和作用との比較(EC₅₀比)</th> </tr> <tr> <th>シュードタイプウイルスでの検討^{a)}</th> <th>臨床分離株での検討^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>B.1.1.7(alpha)</td><td>2.3</td><td>3</td></tr> <tr><td>B.1.351(beta)</td><td>0.6</td><td>1.2</td></tr> <tr><td>P.1(gamma)</td><td>0.35</td><td>1.6</td></tr> <tr><td>B.1.617.2(delta)</td><td>1</td><td>0.4</td></tr> <tr><td>AY.1(delta)</td><td>1.1</td><td>ND</td></tr> <tr><td>AY.2(delta)</td><td>1.3</td><td>ND</td></tr> <tr><td>AY.4.2(delta)</td><td>1.6</td><td>ND</td></tr> <tr><td>B.1.427/B.1.429(epsilon)</td><td>0.7</td><td>ND</td></tr> <tr><td>B.1.525(eta)</td><td>0.9</td><td>ND</td></tr> <tr><td>B.1.526(iota)</td><td>0.6</td><td>ND</td></tr> <tr><td>B.1.617.1(kappa)</td><td>0.7</td><td>0.9</td></tr> <tr><td>C.37(lambda)</td><td>1.5</td><td>ND</td></tr> <tr><td>B.1.621(mu)</td><td>1.3</td><td>ND</td></tr> <tr><td>B.1.1.529/BA.1(omicron)</td><td>2.7</td><td>3.8</td></tr> <tr><td>BA.1.1(omicron)</td><td>3.3</td><td>4.3</td></tr> <tr><td>BA.2(omicron)</td><td>16</td><td>15.7</td></tr> </tbody> </table>	系統	野生型に対する中和作用との比較(EC ₅₀ 比)		シュードタイプウイルスでの検討 ^{a)}	臨床分離株での検討 ^{b)}	B.1.1.7(alpha)	2.3	3	B.1.351(beta)	0.6	1.2	P.1(gamma)	0.35	1.6	B.1.617.2(delta)	1	0.4	AY.1(delta)	1.1	ND	AY.2(delta)	1.3	ND	AY.4.2(delta)	1.6	ND	B.1.427/B.1.429(epsilon)	0.7	ND	B.1.525(eta)	0.9	ND	B.1.526(iota)	0.6	ND	B.1.617.1(kappa)	0.7	0.9	C.37(lambda)	1.5	ND	B.1.621(mu)	1.3	ND	B.1.1.529/BA.1(omicron)	2.7	3.8	BA.1.1(omicron)	3.3	4.3	BA.2(omicron)	16	15.7	
系統		野生型に対する中和作用との比較(EC ₅₀ 比)																																																				
	シュードタイプウイルスでの検討 ^{a)}	臨床分離株での検討 ^{b)}																																																				
B.1.1.7(alpha)	2.3	3																																																				
B.1.351(beta)	0.6	1.2																																																				
P.1(gamma)	0.35	1.6																																																				
B.1.617.2(delta)	1	0.4																																																				
AY.1(delta)	1.1	ND																																																				
AY.2(delta)	1.3	ND																																																				
AY.4.2(delta)	1.6	ND																																																				
B.1.427/B.1.429(epsilon)	0.7	ND																																																				
B.1.525(eta)	0.9	ND																																																				
B.1.526(iota)	0.6	ND																																																				
B.1.617.1(kappa)	0.7	0.9																																																				
C.37(lambda)	1.5	ND																																																				
B.1.621(mu)	1.3	ND																																																				
B.1.1.529/BA.1(omicron)	2.7	3.8																																																				
BA.1.1(omicron)	3.3	4.3																																																				
BA.2(omicron)	16	15.7																																																				

BA.2.12.1 (omicron)	16.6	25.1
BA.2.75 (omicron)	8.3	ND
BA.2.75.2 (omicron)	10	ND
BA.3 (omicron)	7.3	ND
BA.4 (omicron)	21.3	48.4
BA.4.6 (omicron)	57.9	ND
BA.5 (omicron)	22.6	21.6
BF.7 (omicron)	74.2	ND
BN.1 (omicron)	778	ND
BQ.1 (omicron)	28.5	ND
BQ.1.1 (omicron)	94	ND
BR.2 (omicron)	<u>10.2</u>	<u>ND</u>
CH.1.1 (omicron)	<u>12.4</u>	<u>57.3</u>
XBB.1 (omicron)	6.5	ND
XBB.1.5 (omicron)	11.3	33.3
XBF (omicron)	<u>9.4</u>	<u>ND</u>
XD	ND	2.1

a: 野生型のスパイクタンパク質を発現させたシュードタイプウイルスとの比較 (Vero E6細胞での検討)

b: 野生型USA-WA1/2020株との比較 (Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞での検討)

ND: 検討していない

[改訂理由]

omicron株の亜系統及び組換え体であるBR.2、CH.1.1、XBB.1.5、XBFに対する*in vitro*中和活性の試験成績が新たに得られましたので、試験の結果を表形式に改めた上で情報を追記しました。

改訂内容

改訂後 (下線部: 追記箇所、取消線: 削除箇所)	改訂前												
<p>18.3.2 臨床試験成績 (2021年5月18日データカットオフ)</p> <p>COMET-ICE試験では、ベースライン後に塩基配列解析が可能であったソトロピマブ群の被験者45例のうち、ベースライン以降にエピトープの変異[アレル頻度(%)]が10例[E340K(≥99.7%):4例、S359G(12.2%及び8.3%):2例、A344V(6.2%)、R346G(5.2%)、K356R(7.5%)、C361T(6.0%):各1例]に検出された。</p> <p>臨床試験においてベースライン時及びソトロピマブ投与後のいずれの時点でもSARS-CoV-2の塩基配列解析が可能な検体が得られた被験者のうち、ソトロピマブ投与後に<i>in vitro</i>にてソトロピマブの感受性が100倍以上低下するエピトープのアミノ酸位置337及び/又は340で変異が検出された被験者の割合を表2に示す。</p> <p>表2 ソトロピマブ投与後¹⁾にエピトープのアミノ酸位置337及び/又は340で変異が検出された被験者の割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床試験</th> <th>ソトロピマブ投与後¹⁾変異</th> <th>割合 % (n/N²⁾)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COMET-ICE</td> <td><u>P337L/R, E340A/K/V</u></td> <td><u>14.1 (24/170)</u></td> </tr> <tr> <td>COMET-TAIL³⁾</td> <td><u>P337L, E340A/K/V</u></td> <td><u>19.5 (31/159)</u></td> </tr> <tr> <td>COMET-PEAK⁴⁾</td> <td><u>P337L, E340A/K/V</u></td> <td><u>13.5 (15/111)</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>1) ベースライン時には認められずソトロピマブ投与後に認められたアミノ酸変異 2) n: ベースライン後に変異が検出された被験者数、N: ベースライン時及びベースライン後に塩基配列解析結果を有する被験者数 3) 疾患進行リスクを有する12歳以上の軽度から中等度のSARS-CoV-2感染症患者を対象としたソトロピマブの異なる投与経路(点滴静注及び筋肉内)を評価する第Ⅲ相、無作為化非盲検並行群間比較試験(NCT04913675) 4) 軽症から中等症のSARS-CoV-2感染症患者を対象としたソトロピマブの異なる製剤及び投与経路(点滴静注及び筋肉内)を評価する海外第Ⅱ相、無作為化並行群間比較試験(NCT04779879)</p> <p>COMET-ICE試験、COMET-TAIL試験においてベースライン時には認められずソトロピマブ投与後にエピトープのアミノ酸位置337及び/又は340で変異が検出された被験者において、無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の疾患進行(何らかの疾患の急性期管理のための24時間超の入院、又は理由を問わない死亡と定義)のイベントが認められた被験者はCOMET-ICE試験では24例のうち1例(E340K検出)、COMET-TAIL試験では31例のうち0例であった。</p>	臨床試験	ソトロピマブ投与後 ¹⁾ 変異	割合 % (n/N ²⁾)	COMET-ICE	<u>P337L/R, E340A/K/V</u>	<u>14.1 (24/170)</u>	COMET-TAIL ³⁾	<u>P337L, E340A/K/V</u>	<u>19.5 (31/159)</u>	COMET-PEAK ⁴⁾	<u>P337L, E340A/K/V</u>	<u>13.5 (15/111)</u>	<p>18.3.2 臨床試験成績 (2021年5月18日データカットオフ)</p> <p>COMET-ICE試験では、ベースライン後に塩基配列解析が可能であったソトロピマブ群の被験者45例のうち、ベースライン以降にエピトープの変異[アレル頻度(%)]が10例[E340K(≥99.7%):4例、S359G(12.2%及び8.3%):2例、A344V(6.2%)、R346G(5.2%)、K356R(7.5%)、C361T(6.0%):各1例]に検出された。</p>
臨床試験	ソトロピマブ投与後 ¹⁾ 変異	割合 % (n/N ²⁾)											
COMET-ICE	<u>P337L/R, E340A/K/V</u>	<u>14.1 (24/170)</u>											
COMET-TAIL ³⁾	<u>P337L, E340A/K/V</u>	<u>19.5 (31/159)</u>											
COMET-PEAK ⁴⁾	<u>P337L, E340A/K/V</u>	<u>13.5 (15/111)</u>											

[改訂理由]

エピトープ変異に関する情報についてCOMET-TAIL試験及びCOMET-PEAK試験での情報が新たに得られましたので、COMET-ICE試験での情報を更新するとともに、情報を追記しました。

改訂内容

2～8℃での有効期間

改訂後（下線部：追記箇所、取消線：削除箇所）	改訂前
30ヵ月 <u>36ヵ月</u>	30ヵ月

【改訂理由】

承認事項一部変更承認に基づき有効期間を延長しました。

ゼビュディ点滴静注液500mgについては、2022年1月21日に、2～8℃での有効期間が12ヵ月から18ヵ月に、同年9月1日には18ヵ月から24ヵ月に、2023年2月28日に24ヵ月から30ヵ月に延長され、今回、2023年9月4日に30ヵ月から36ヵ月に延長されました。この有効期間は現在流通している製剤にも適応されます。他方、有効期間が12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月であるという前提で使用期限が外箱及びバイアルラベルに印字されている製剤も、現在流通し、使用されているところです。これらの製剤については、貴重な薬剤を無駄にせず、有効に活用する観点から、電子添文上の保存方法を遵守した製剤については、下記の「使用して差しつかえない期限」まで使用することが可能です。なお、使用期限表示は年月となっていますが、当月末日まで有効です。

【有効期間12ヵ月の前提で印字されているロット一覧】

ロットNo	印字されている使用期限 (有効期間12ヵ月のもの)	使用して差しつかえない期限 (使用期限24ヵ月延長後)
U49H	2022/03	2024/03
U49H-A	2022/03	2024/03
YA3D	2022/03	2024/03
Y74D	2022/04	2024/04
433C	2022/05	2024/05
433C-A	2022/05	2024/05
7L3S	2022/05	2024/05

【有効期間18ヵ月の前提で印字されているロット一覧】

ロットNo	印字されている使用期限 (有効期間18ヵ月のもの)	使用して差しつかえない期限 (使用期限18ヵ月延長後)
F68N	2023/04*1	2024/10
LB7L	2023/05	2024/11
LB7M	2023/05	2024/11
UU8Y	2023/08	2025/02
2L4K	2023/09	2025/03
2M4T	2023/09	2025/03
7P6V	2023/11	2025/05
7U3M	2023/11	2025/05
AG7D	2023/11	2025/05
A99R	2023/12	2025/06
A23U	2023/12	2025/06
AL9E	2023/12	2025/06

*1 ロットNo.F68Nは、外箱の日本語シールに印字されている使用期限は2023/04ですが、外箱及びバイアルラベルの使用期限の外国語表記は2022/10となっています。

【有効期間24ヵ月の前提で印字されているロット一覧】

ロットNo	印字されている使用期限 (有効期間24ヵ月のもの)	使用して差しつかえない期限 (使用期限12ヵ月延長後)
GE3T	2024/06*2	2025/06
GS3D	2024/09*3	2025/09
HP2G	2024/09*3	2025/09

*2 ロットNo GE3Tは、外箱の日本語シールに印字されている使用期限は2024/06ですが、外箱及びバイアルラベルの使用期限の外国語表記は2023/12となっています。

*3 ロットNo GS3DとHP2Gは、外箱の日本語シールに印字されている使用期限は2024/09ですが、外箱及びバイアルラベルの使用期限の外国語表記は2024/03となっています。

本剤の最新の電子添文等は、専用アプリ「添文ナビ」より、GS1バーコードを読み取りの上、ご参照ください。



(01)14987246788011

(ゼビュディ点滴静注液500mg)

グラクソ・スミスクライン 株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

<https://jp.gsk.com/ja-jp/>