

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 注意－特例承認医薬品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（8mL）中にソトロビマブ（遺伝子組換え）500mg含有
一般名	和名：ソトロビマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Sotrovimab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2021年9月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://gskpro.com">https://gskpro.com</a>

本IFは2023年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> ..... 1	7. 調製法及び溶解後の安定性..... 9
1. 開発の経緯..... 1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）..... 10
2. 製品の治療学的特性..... 1	9. 溶出性..... 10
3. 製品の製剤学的特性..... 2	10. 容器・包装..... 10
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報..... 10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 2	(2) 包装..... 10
(1) 承認条件..... 2	(3) 予備容量..... 10
(2) 流通・使用上の制限事項..... 2	(4) 容器の材質..... 10
6. RMPの概要..... 3	11. 別途提供される資材類..... 10
<b>II. 名称に関する項目</b> ..... 4	12. その他..... 10
1. 販売名..... 4	<b>V. 治療に関する項目</b> ..... 11
(1) 和名..... 4	1. 効能又は効果..... 11
(2) 洋名..... 4	2. 効能又は効果に関連する注意..... 11
(3) 名称の由来..... 4	3. 用法及び用量..... 12
2. 一般名..... 4	(1) 用法及び用量の解説..... 12
(1) 和名（命名法）..... 4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠..... 12
(2) 洋名（命名法）..... 4	4. 用法及び用量に関連する注意..... 12
(3) ステム（stem）..... 4	5. 臨床成績..... 13
3. 構造式又は示性式..... 5	(1) 臨床データパッケージ..... 13
4. 分子式及び分子量..... 6	(2) 臨床薬理試験..... 13
5. 化学名（命名法）又は本質..... 6	(3) 用量反応探索試験..... 15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 6	(4) 検証的試験..... 16
<b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... 7	(5) 患者・病態別試験..... 21
1. 物理化学的性質..... 7	(6) 治療的使用..... 21
(1) 外観・性状..... 7	(7) その他..... 21
(2) 溶解性..... 7	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> ..... 22
(3) 吸湿性..... 7	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群..... 22
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... 7	2. 薬理作用..... 22
(5) 酸塩基解離定数..... 7	(1) 作用部位・作用機序..... 22
(6) 分配係数..... 7	(2) 薬効を裏付ける試験成績..... 22
(7) その他の主な示性値..... 7	(3) 作用発現時間・持続時間..... 32
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 7	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... 33
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 7	1. 血中濃度の推移..... 33
<b>IV. 製剤に関する項目</b> ..... 8	(1) 治療上有効な血中濃度..... 33
1. 剤形..... 8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度..... 33
(1) 剤形の区別..... 8	(3) 中毒域..... 34
(2) 製剤の外観及び性状..... 8	(4) 食事・併用薬の影響..... 34
(3) 識別コード..... 8	2. 薬物速度論的パラメータ..... 34
(4) 製剤の物性..... 8	(1) 解析方法..... 34
(5) その他..... 8	(2) 吸収速度定数..... 34
2. 製剤の組成..... 8	(3) 消失速度定数..... 34
(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤..... 8	(4) クリアランス..... 34
(2) 電解質等の濃度..... 8	(5) 分布容積..... 34
(3) 熱量..... 8	(6) その他..... 34
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 8	3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 34
4. 力価..... 8	(1) 解析方法..... 34
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 9	(2) パラメータ変動要因..... 34
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 9	

4. 吸収	34	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>44</b>
5. 分布	35	1. 薬理試験	44
(1) 血液-脳関門通過性	35	(1) 薬効薬理試験	44
(2) 血液-胎盤関門通過性	35	(2) 安全性薬理試験	44
(3) 乳汁への移行性	35	(3) その他の薬理試験	44
(4) 髄液への移行性	35	2. 毒性試験	44
(5) その他の組織への移行性	35	(1) 単回投与毒性試験	44
(6) 血漿蛋白結合率	35	(2) 反復投与毒性試験	45
6. 代謝	35	(3) 遺伝毒性試験	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	35	(4) がん原性試験	45
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	35	(5) 生殖発生毒性試験	45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	(6) 局所刺激性試験	45
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	36	(7) その他の特殊毒性	45
7. 排泄	36	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>46</b>
8. トランスポーターに関する情報	36	1. 規制区分	46
9. 透析等による除去率	36	2. 有効期間	46
10. 特定の背景を有する患者	36	3. 包装状態での貯法	46
(1) 高齢者	36	4. 取扱い上の注意	46
(2) 腎機能低下者	36	5. 患者向け資材	46
(3) 肝機能低下者	36	6. 同一成分・同効薬	46
11. その他	36	7. 国際誕生年月日	46
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>37</b>	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46
1. 警告内容とその理由	37	9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	47
2. 禁忌内容とその理由	37	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	37	11. 再審査期間	47
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	37	12. 投薬期間制限に関する情報	47
5. 重要な基本的注意とその理由	37	13. 各種コード	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38	14. 保険給付上の注意	47
(1) 合併症・既往歴等のある患者	38	<b>X I. 文献</b>	<b>48</b>
(2) 腎機能障害患者	38	1. 引用文献	48
(3) 肝機能障害患者	38	2. その他の参考文献	48
(4) 生殖能を有する者	38	<b>X II. 参考資料</b>	<b>49</b>
(5) 妊婦	39	1. 主な外国での発売状況	49
(6) 授乳婦	39	2. 海外における臨床支援情報	50
(7) 小児等	39	(1) 妊婦に関する海外情報	50
(8) 高齢者	39	(2) 小児等に関する記載	51
7. 相互作用	40	<b>X III. 備考</b>	<b>52</b>
(1) 併用禁忌とその理由	40	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	52
(2) 併用注意とその理由	40	(1) 粉砕	52
8. 副作用	40	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与 チューブの通過性	52
(1) 重大な副作用と初期症状	40	2. その他の関連資料	52
(2) その他の副作用	40		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42		
10. 過量投与	42		
11. 適用上の注意	42		
12. その他の注意	43		
(1) 臨床使用に基づく情報	43		
(2) 非臨床試験に基づく情報	43		

## 略語表

略語 (略称)	省略されていない名称 (英語)	定義 (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	抗体依存性感染増強
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン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 <sub>0-28</sub>	Area under the serum concentration-time curve from 0 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 <sub>0-168h</sub>	Area under the serum concentration-time curve up to 168 hours	投与開始時から168時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-last</sub>	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 <sub>inf</sub>	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
BMI	Body mass index	体格指数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Total body clearance	全身クリアランス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2による感染症
EC <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FLU-PRO	Influenza Patient-Reported Outcome	インフルエンザ患者アウトカム
GISAID	Global initiative on sharing avian influenza data	— (該当なし)
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
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)
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
qRT-PCR	quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction	定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome - associated coronavirus	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2
TCID <sub>50</sub>	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ゼビュディ（一般名：ソトロビマブ、以下「本剤」）は、2019年12月に初めて報告された重度の肺炎を引き起こす新種のベータコロナウイルス属のコロナウイルスである SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）患者に対する治療法として Vir Biotechnology 社により創製された完全ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体であり、GlaxoSmithKline 社は本剤の開発・販売について提携している。

本剤は、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（Receptor-binding domain（RBD））上のアンジオテンシン変換酵素 2（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（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性を誘導した。

海外では SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした本剤の臨床試験が複数実施されており、このうち海外第 II/III 相試験（COMET-ICE 試験）は、18 歳以上の疾患進行リスクを有する SARS-CoV-2 による感染症外来患者を対象に実施され、本剤の有効性と安全性が評価された。米国では 2021 年 5 月に本剤の緊急使用許可を取得し、オーストラリア（2021 年 8 月）、英国及び欧州（2021 年 12 月）において承認を取得した。

本邦では上記 COMET-ICE 試験の結果に基づき 2021 年 9 月 6 日に本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。その結果、本剤は「SARS-CoV-2 による感染症」を効能又は効果として、2021 年 9 月に特例承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・ソトロビマブは、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上の ACE2 受容体結合部位とは異なる部位に結合する抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体治療薬である。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- ・本剤は、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患者を対象に、単回点滴静注する。

（「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」、

「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

- ・18 歳以上の疾患進行リスクを有する SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）の外来患者を対象とした海外第 II/III 相試験（COMET-ICE 試験）では、主要評価項目の投与 29 日目までに認められた 24 時間を超える入院又は理由を問わない死亡の割合は、本剤群で 1%（6/528 例）、プラセボ群で 6%（30/529 例）であり（ $p < 0.001$ 、正確ポアソン回帰モデル）、調整相対リスク低下率は 79%（95%CI：50%，91%）であった。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照）

- ・ソトロビマブは、SARS-CoV-2 に対する中和作用に加え、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（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性を誘導する（*in vitro*）。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

### ※ 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.3 本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、最新のガイドライン等も参考に、本剤投与の適切性を検討すること。

- ・重大な副作用として、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症、infusion reaction があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## I. 概要に関する項目

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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) 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。
- (3) 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない



## 6. RMP の概要

## 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

(提出年月：2023年8月)

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										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常 of 医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常 of 医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	該当なし	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常 of リスク最小化活動 電子添文による情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 該当なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常 of リスク最小化活動 電子添文による情報提供	追加のリスク最小化活動 該当なし
医薬品安全性監視計画の概要										
通常 of 医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）										
追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画の概要										
該当なし										
リスク最小化計画の概要										
通常 of リスク最小化活動 電子添文による情報提供										
追加のリスク最小化活動 該当なし										

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ゼビュディ点滴静注液 500mg

(2) 洋名

XEVUDY for Intravenous Injection

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ソトロビマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Sotrovimab（Genetical Recombination）（JAN）

sotrovimab（r-INN）

(3) ステム（stem）

抗ウイルスモノクローナル抗体：-vimab

## 3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

## L鎖

```

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQTVS STSLAWYQQK PGQAPRLLIY
                        |
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QHDTSLTFGG
                        |
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
                        |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK

```

## H鎖

```

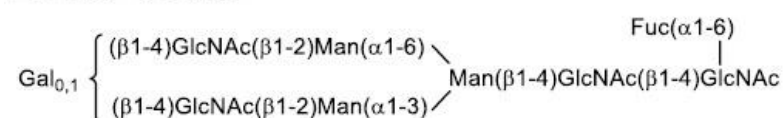
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYPFT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW
                        |
ISTYQGNNTY AQKFQGRVTM TTDSTTTGY MELRRLRSDD TAVYYCARDY
                        |
TRGAWFGESL IGGFDNWQGG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA
ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS
|
SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV
FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
                        |
PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN
                        |
YKTTTPVLDL DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVLHE ALHSHYTQKS
LSLSPGK

```

H鎖 Q1 : ピログルタミン酸 ; H鎖 N307 : 糖鎖結合 ; H鎖 G456, K457 : 部分的プロセッシング

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

主な糖鎖の推定構造

C<sub>6492</sub>H<sub>10060</sub>N<sub>1744</sub>O<sub>2038</sub>S<sub>40</sub> (タンパク質部分、4本鎖)H鎖 C<sub>2232</sub>H<sub>3446</sub>N<sub>594</sub>O<sub>685</sub>S<sub>15</sub>L鎖 C<sub>1014</sub>H<sub>1588</sub>N<sub>278</sub>O<sub>334</sub>S<sub>5</sub>

## II. 名称に関する項目

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>6492</sub>H<sub>10060</sub>N<sub>1744</sub>O<sub>2038</sub>S<sub>40</sub> (糖鎖部分を含まない)

分子量：約 149,000

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

VIR-7831、GSK4182136、WBP2275

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状  
無色～黄色又は褐色の澄明な液
- (2) 溶解性  
該当しない
- (3) 吸湿性  
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点  
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数  
該当しない
- (6) 分配係数  
該当しない
- (7) その他の主な示性値  
該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

承認時点では、長期保存試験、加速試験、苛酷試験について試験継続中である。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：酵素免疫測定法、キャピラリー等電点電気泳動法、ペプチドマップ  
定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～黄色又は褐色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.5

浸透圧：240～340mOsm/kg

浸透圧比：0.8～1.2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、1 バイアル（8mL）中に下記成分・分量を含有する注射剤である。

有効成分	ソトロビマブ（遺伝子組換え）	500mg <sup>注)</sup>
添加剤	L-ヒスチジン	12.08mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	17.2mg
	精製白糖	560mg
	ポリソルベート 80	3.2mg
	L-メチオニン	6.0mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注) 注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 500mg を注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、電化変異体等

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上		ガラスバイアル	不安定であった

承認時点では、長期保存試験、加速試験、苛酷試験について試験継続中である。なお、長期保存試験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ていない。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

## 【14. 適用上の注意（抜粋）】

## 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で用時希釈して使用すること。希釈前に生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ（50mL 又は 100mL）から8mLをあらかじめ抜き取っておくこと。
- 14.1.2 患者1人あたり1バイアルを冷蔵庫から取り出し、希釈前に室温で遮光して約15分間静置すること。
- 14.1.3 溶液に粒子や変色がないこと、バイアルに欠陥がないことを目視で確認すること。これらの異常が認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.4 気泡ができないように穏やかにバイアルを数回回転させ、激しく振とうしないこと。
- 14.1.5 バイアルから8mLを取り、点滴バッグへ添加すること。
- 14.1.6 点滴バッグを穏やかに3～5回前後に揺り動かす。点滴バッグの反転は避け、気泡ができないようにすること。
- 14.1.7 本剤は調製後すみやかに点滴静注すること。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。
- 14.1.8 バイアルの残液は廃棄すること。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 【14. 適用上の注意（抜粋）】

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外との適合性は不明である。

14.2.2 タンパク質低吸着性の0.2 $\mu$ m インラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用することが望ましい。

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。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

8mL [1バイアル]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：アルミニウム

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1 参照]
- 5.2 他の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1 参照]
- 5.3 本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、最新のガイドライン等も参考に、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2 参照]

#### (解説)

- 5.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (COMET-ICE 試験) において、18 歳以上の疾患進行リスクを有する重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) による感染症の外来患者に本剤を投与した結果、有効性及び安全性が確認された。(COMET-ICE 試験における組入れ基準は「5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項 a) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (214367 試験、COMET-ICE 試験) 参照)  
なお、COMET-ICE 試験計画時以降に新たな知見が蓄積されてきており、今後も重症化リスク因子として知見が得られることが予想されるため、「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き」等による最新の知見を踏まえ、本剤の治療対象を適切に選択すること。また、重症化リスク因子である慢性閉塞性肺疾患等を有し、その治療のために酸素投与を必要とする患者が SARS-CoV-2 による感染症に罹患する場合が想定されることから、合併する慢性疾患に対して酸素投与を要する場合であっても、SARS-CoV-2 による感染症のための酸素流量の増量を必要としない場合は本剤の投与は可能と考える。
- 5.2 本剤の臨床試験において報告はないが、他の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の臨床試験において、高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。
- 5.3 本剤の中和活性が低下した SARS-CoV-2 変異株が発現した場合には、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、最新のガイドライン等も参考に、本剤投与の適切性を検討することが重要と考え設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

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。

##### （解説）

成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、1バイアル8mL中ソトロビマブ（遺伝子組換え）として500mgを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液（50mL又は100mL）で希釈して、投与する輸液量が50mLの場合は15分、100mLの場合は30分かけて単回点滴静注する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE試験）開始時に、本剤の18歳以上の成人における用量は500mgを選択した。COMET-ICE試験の結果では、Day 29までに軽度から中等度のSARS-CoV-2による感染症が24時間超の入院又は理由を問わない死亡に進行した被験者の割合が、プラセボ投与と比較して本剤投与で79%減少したことで有効性が示された。

注入時間については、COMET-ICE試験では注入に伴う反応の発現を確認するために1時間の注入時間が選択されたが、軽度から中等度のSARS-CoV-2による感染症の外国人外来患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（BLAZE-4試験）では、本剤は100mLの生理食塩水バッグを用いて30分かけて投与された（200mL/時）。BLAZE-4試験から得た安全性データでは、重篤な有害事象及び治験薬と因果関係ありと判断された注入に伴う反応は報告されなかった。

これらのことから、用法及び用量はソトロビマブ500mgを30分かけ、単回点滴静注と設定された。

また、小児における本剤投与後のデータは得られていないものの、12歳以上かつ体重40kg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、本剤は外来性因子であるSARS-CoV-2のスパイク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る。

これらのことから、12歳以上かつ体重40kg以上の小児における用法及び用量は、成人と同様、ソトロビマブ500mgを30分かけ、単回点滴静注と設定された。

なお、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、2023年9月に「ソトロビマブ500mgを投与する輸液量が50mLの場合は15分、100mLの場合は30分かけて単回点滴静注」に変更された。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

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1週間程度までを目安に投与することが望ましい。[17.1.1 参照]

##### （解説）

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日以内の被験者が組み入れられたCOMET-ICE試験の結果を考慮し、また、症状の発現判断は主観的であることから、症状発現から1週間程度までを目安に投与することが望ましいと設定した。

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

phase	試験番号 (Vir Biotechnology, Inc.の試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物 動態	概要
海外 第 I 相試験	217653 試験 (パート 1)	日本人及び白人健康成人 24 例 (各 12 例)	-	-	-	無作為化、多施設共同、 プラセボ対照、単盲検、 単回投与、並行群間比較
海外 第 II/III 相 試験	214367 COMET-ICE 試験 (VIR-7831-5001)	軽度から中等度の SARS-CoV-2 による感 染症の外国人外来患者 1057 例	◎	◎	◎	無作為化、プラセボ対 照、二重盲検、多施設共 同、並行群間比較試験
海外 第 II 相試験	217079 BLAZE-4 試験 (VIR-7831-5007)	軽度から中等度の SARS-CoV-2 による感 染症の外国人外来患者 202 例		○		無作為化、プラセボ対 照、二重盲検試験
海外 第 III 相試験	215149 ACTIV-3 試験 (VIR-7831-5004)	SARS-CoV-2 による感 染症の外国人入院患者 360 例		○		無作為化、プラセボ対 照、二重盲検、多施設共 同、アダプティブ試験
海外 第 II 相試験	216912 COMET-PEAK 試験 (VIR-7831-5006)	軽度から中等度の SARS-CoV-2 による感 染症の外国人外来患者 (Part A 30 例及び Part B 86 例)		○		無作為化、多施設共 同、並行群間比較試験

◎：評価資料 ○：参考資料

(2) 臨床薬理試験<sup>1)</sup>

海外第 I 相試験 (217653 試験 パート 1)

目的：日本人及び白人の健康成人に、ソトロビマブを静脈内投与したときの Day 29 までの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	無作為化、多施設共同、プラセボ対照、単盲検、単回投与、並行群間比較 (Day 29 まで)
対象	日本人健康成人 12 例及び白人健康成人 12 例
主な選択基準	1. 18～65 歳の日本人及び白人の健康成人男性及び女性 2. BMI 18～29.9kg/m <sup>2</sup> 3. COVID-19 検査において 2 回連続の陰性結果
主な除外基準	1. 薬物の吸収/代謝/排泄に影響を及ぼす可能性のある既往歴又は現病歴がある被験者 2. ヒト化モノクローナル抗体又はコルチコステロイドに対する重大なアレルギーがある被験者 3. 投与前 28 日以内又は治験薬と併用して処方箋薬 (規定された例外を除く) を使用した被験者
試験方法	日本人及び白人の健康成人に、ソトロビマブ 500mg 又はプラセボ (同じ容量の生理食塩水) の単回静脈内投与に 4:1 の比率で無作為に割り付け、Day 1 にソトロビマブの単回静脈内投与又はプラセボ (同じ容量の生理食塩水) を投与する。

V. 治療に関する項目

<p>主要評価項目</p>	<p><b>薬物動態</b> Day 29 までの血清中ソトロビマブの薬物動態 (PK) : Cmax、AUC<sub>0-28</sub>、tmax、C<sub>28</sub> <b>安全性</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Day 29 までの有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の発現状況</li> <li>• Day 29 までの 12 誘導心電図の臨床的に重要な異常の発現状況</li> <li>• Day 29 までのバイタルサインのベースラインと比較して臨床的に重要な変化の発現状況</li> <li>• Day 29 までの臨床的に重要な臨床検査値異常の発現状況</li> </ul> </p>																																																																										
<p>副次評価項目</p>	<p><b>薬物動態</b> Week 18 までの血清中ソトロビマブの薬物動態 (PK) : Cmax、AUC<sub>inf</sub>、AUC<sub>last</sub>、tmax、t<sub>last</sub>、t<sub>1/2</sub> <b>安全性</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Week 18 までの有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の発現状況</li> <li>• Week 18 までの 12 誘導心電図の臨床的に重要な異常の発現状況</li> <li>• Week 18 までのバイタルサインのベースラインと比較して臨床的に重要な変化の発現状況</li> <li>• Week 18 までの臨床的に重要な臨床検査値異常の発現状況</li> </ul> <b>免疫原性</b> Week 18 までの血清中抗薬物抗体 (ADA) 及びソトロビマブの中和抗体の発現状況及び抗体価</p>																																																																										
<p>結果</p>	<p style="text-align: center;"><b>被験者の内訳及び人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">日本人 N=12</th> <th colspan="2">白人 N=12</th> </tr> <tr> <th>Placebo N=3</th> <th>Sotrovimab 500 mg IV N=9</th> <th>Placebo N=3</th> <th>Sotrovimab 500 mg IV N=9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age in Years [Mean (SD)]</td> <td>30.3 (7.09)</td> <td>46.8 (9.47)</td> <td>36.7 (5.69)</td> <td>37.9 (8.04)</td> </tr> <tr> <td>Sex [n (%)]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>2 (67%)</td> <td>8 (89%)</td> <td>1 (33%)</td> <td>5 (56%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>1 (33%)</td> <td>1 (11%)</td> <td>2 (67%)</td> <td>4 (44%)</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>) [Mean (SD)]</td> <td>22.14 (4.078)</td> <td>21.35 (1.579)</td> <td>22.72 (4.396)</td> <td>25.86 (2.448)</td> </tr> <tr> <td>Height (cm) [Mean (SD)]</td> <td>165.3 (7.91)</td> <td>157.8 (6.37)</td> <td>175.7 (12.86)</td> <td>168.3 (9.08)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg) [Mean (SD)]</td> <td>60.00 (6.245)</td> <td>53.20 (5.001)</td> <td>71.30 (21.148)</td> <td>73.34 (9.942)</td> </tr> <tr> <td>Race [n (%)]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Asian-Japanese Heritage</td> <td>3 (100%)</td> <td>9 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>White-White/Caucasian /European Heritage</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>3 (100%)</td> <td>9 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>薬物動態</b> 日本人及び白人の健康成人にソトロビマブ 500mg を単回点滴静注したときの血清中濃度及び薬物動態パラメータ (体重補正前) は、「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 1) 健康成人参照</p> <p>体重補正後の Day 29 の探索的 PK パラメータの民族比較について、Cmax 及び AUC<sub>0-28</sub> の最小二乗幾何平均値の日本人被験者と白人被験者の比 (90% 信頼区間) はそれぞれ、1.07 (0.85, 1.35) 及び 1.05 (0.93, 1.19) であり、体重補正後のソトロビマブの Cmax 及び AUC<sub>0-28</sub> に関して、日本人と白人健康成人の間で意義のある差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;"><b>体重補正後の Day 29 における PK パラメータの民族間比較 (薬物動態解析対象集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>日本人 (N=9)</th> <th>白人 (N=9)</th> <th>Ratio (日本人 vs 白人)</th> <th>90%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (µg/mL)</td> <td>219.58</td> <td>204.76</td> <td>1.0724</td> <td>(0.8519, 1.3500)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-28</sub> (day·µg/mL)</td> <td>2472.86</td> <td>2352.21</td> <td>1.0513</td> <td>(0.9281, 1.1908)</td> </tr> </tbody> </table> <p>AUC<sub>0-28</sub> : 投与 28 日後の血清中濃度-時間曲線下面積</p>		日本人 N=12		白人 N=12		Placebo N=3	Sotrovimab 500 mg IV N=9	Placebo N=3	Sotrovimab 500 mg IV N=9	Age in Years [Mean (SD)]	30.3 (7.09)	46.8 (9.47)	36.7 (5.69)	37.9 (8.04)	Sex [n (%)]					Female	2 (67%)	8 (89%)	1 (33%)	5 (56%)	Male	1 (33%)	1 (11%)	2 (67%)	4 (44%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [Mean (SD)]	22.14 (4.078)	21.35 (1.579)	22.72 (4.396)	25.86 (2.448)	Height (cm) [Mean (SD)]	165.3 (7.91)	157.8 (6.37)	175.7 (12.86)	168.3 (9.08)	Weight (kg) [Mean (SD)]	60.00 (6.245)	53.20 (5.001)	71.30 (21.148)	73.34 (9.942)	Race [n (%)]					Asian-Japanese Heritage	3 (100%)	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	White-White/Caucasian /European Heritage	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	9 (100%)		日本人 (N=9)	白人 (N=9)	Ratio (日本人 vs 白人)	90%CI	Cmax (µg/mL)	219.58	204.76	1.0724	(0.8519, 1.3500)	AUC <sub>0-28</sub> (day·µg/mL)	2472.86	2352.21	1.0513	(0.9281, 1.1908)
	日本人 N=12		白人 N=12																																																																								
	Placebo N=3	Sotrovimab 500 mg IV N=9	Placebo N=3	Sotrovimab 500 mg IV N=9																																																																							
Age in Years [Mean (SD)]	30.3 (7.09)	46.8 (9.47)	36.7 (5.69)	37.9 (8.04)																																																																							
Sex [n (%)]																																																																											
Female	2 (67%)	8 (89%)	1 (33%)	5 (56%)																																																																							
Male	1 (33%)	1 (11%)	2 (67%)	4 (44%)																																																																							
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [Mean (SD)]	22.14 (4.078)	21.35 (1.579)	22.72 (4.396)	25.86 (2.448)																																																																							
Height (cm) [Mean (SD)]	165.3 (7.91)	157.8 (6.37)	175.7 (12.86)	168.3 (9.08)																																																																							
Weight (kg) [Mean (SD)]	60.00 (6.245)	53.20 (5.001)	71.30 (21.148)	73.34 (9.942)																																																																							
Race [n (%)]																																																																											
Asian-Japanese Heritage	3 (100%)	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)																																																																							
White-White/Caucasian /European Heritage	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	9 (100%)																																																																							
	日本人 (N=9)	白人 (N=9)	Ratio (日本人 vs 白人)	90%CI																																																																							
Cmax (µg/mL)	219.58	204.76	1.0724	(0.8519, 1.3500)																																																																							
AUC <sub>0-28</sub> (day·µg/mL)	2472.86	2352.21	1.0513	(0.9281, 1.1908)																																																																							

結果 (続き)	<p><b>安全性</b> 有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の発現</p> <ul style="list-style-type: none"><li>試験中にプラセボ投与群 2 例及びソトロビマブ投与群 3 例で有害事象が発現した。重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現はなかった。有害事象として、プラセボ投与群の日本人 1 例で下痢（グレード 1）、白人 1 例で治験薬との因果関係ありと考えられた食欲減退（グレード 1）が発現した。ソトロビマブ投与群では、ソトロビマブ投与群の日本人 2 例で有害事象が発現し、このうち 1 例は帯状疱疹（グレード 1）、1 例は発疹（グレード 1）であった。ソトロビマブ投与群の白人 1 例で有害事象として疲労（グレード 2）が発現した。これらのソトロビマブ投与群で報告された有害事象に治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はなかった。</li><li>日本人及び白人健康成人において、プラセボ投与群及びソトロビマブ投与群の心電図（QTcF 間隔を含む）、バイタルサイン、血液学的検査及び凝固検査で異常のあった症例はなかった。</li></ul> <p><b>免疫原性</b> Day 29 において、すべての被験者で抗ソトロビマブ抗体は陰性であった。</p>
------------	--

(3) 用量反応探索試験  
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (214367 試験、COMET-ICE 試験) (外国人データ)<sup>2)</sup>

目的：18 歳以上の疾患進行リスクを有する軽度から中等度の SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) の外来患者にソトロビマブ 500mg 又はプラセボを単回点滴静注したときの有効性、安全性、薬物動態を評価する。

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験 (24 週間)
対象	18 歳以上の疾患進行リスクを有する、軽度から中等度の SARS-CoV-2 による感染症患者 (1057 例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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</li> <li>酸素飽和度が 94%以上 (室内気)</li> <li>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 <ul style="list-style-type: none"> <li>55 歳以上</li> <li>薬物治療を要する糖尿病</li> <li>肥満 (Body mass index (BMI) 30kg/m<sup>2</sup> 超)</li> <li>慢性腎障害 (modification of diet in renal disease (MDRD) の推算式による推算糸球体ろ過量 (eGFR) が 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満)</li> <li>うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類クラス II 以上)</li> <li>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)</li> <li>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を処方されている者)</li> </ul> </li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>重度の免疫不全状態の患者</li> <li>SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンが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</li> </ol>
試験方法	被験者はソトロビマブ群とプラセボ群に 1:1 の比で無作為化され、ソトロビマブ又は同等量のプラセボ (生理食塩水) を 1 時間かけて単回点滴静注を受けた。
主要評価項目	Day 29 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) が認められた被験者の割合

ゼビュディ点滴静注液製剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

副次評価項目	<p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の発現</li> <li>ソトロビマブに対する血清中の抗薬物抗体（ADA）の発現割合及び抗体価（該当する場合）</li> </ul> <p><b>薬物動態</b> 血清中ソトロビマブの薬物動態（PK）</p> <p><b>有効性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 29 までに SARS-CoV-2 による感染症の疾患進行（何らかの疾患管理のための救急外来の受診、何らかの疾患の急性期管理のための入院、又は理由を問わない死亡と定義）が認められた被験者の割合</li> <li>Day 8 の定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（qRT-PCR）法により測定した鼻咽頭スワブ検体のウイルス量のベースラインからの変化量</li> <li>Day 8、15、22、29 に SARS-CoV-2 による感染症による重度又は生命を脅かす呼吸器症状（重症度は酸素療法の必要性及び投与方法により定義）への進行が認められた被験者の割合</li> <li>ソトロビマブとプラセボを比較したときの Influenza Patient-Reported Outcome（FLU-PRO）Plus 総スコアの平均変化量の Day 7 までの曲線下面積（AUC）</li> <li>FLU-PRO Plus を用いて測定した症状緩和までの時間</li> <li>Day 29 までに認められた理由を問わない死亡</li> </ul>																								
結果	<p><b>主要評価</b></p> <p>Day 29 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）が認められた被験者の割合 中間解析（2021 年 3 月 4 日データカットオフ）では、ソトロビマブ群において、Day 29 までに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へと進行した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（<math>p=0.002</math>、正確ポアソン回帰モデル、97.24%信頼区間）。調整相対リスク低下率は 85%（97.24%信頼区間：44%，96%）であり、事前に規定した有効性の基準を満たしたとして、試験は早期有効中止された。また、最終解析（2021 年 4 月 27 日データカットオフ）では、ソトロビマブ群において、Day 29 までに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へと進行した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した（<math>p&lt;0.001</math>、正確ポアソン回帰モデル、95%信頼区間）。</p> <p>入院したソトロビマブ群の 6 例のうち、3 例は SARS-CoV-2 による感染症と関連しないと考えられる事象（小腸閉塞、非小細胞肺癌及び糖尿病性足部潰瘍）により入院した。</p> <table border="1" data-bbox="464 1361 1449 1664"> <thead> <tr> <th colspan="2">Day 29 解析の ITT 集団</th> <th>ソトロビマブ群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">中間解析</td> <td>イベント発現割合</td> <td>1% (3/291 例)</td> <td>7% (21/292 例)</td> </tr> <tr> <td>調整相対リスク低下率<sup>注1)</sup>、<sup>注2)</sup> (97.24%信頼区間)<sup>注2)</sup></td> <td colspan="2">85% (44%, 96%)</td> </tr> <tr> <td>p 値<sup>注3)</sup></td> <td colspan="2">0.002</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">最終解析</td> <td>イベント発現割合</td> <td>1% (6/528 例)</td> <td>6% (30/529 例)</td> </tr> <tr> <td>調整相対リスク低下率<sup>注1)</sup>、<sup>注2)</sup> (95%信頼区間)<sup>注2)</sup></td> <td colspan="2">79% (50%, 91%)</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td colspan="2">&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) <math>(1 - \text{ソトロビマブ群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100</math>  注 2) 投与群、症状発現からの時間、年齢、性別を共変量とした正確ポアソン回帰モデル  注 3) 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 (<math>\gamma=1</math>) 型の Lan-DeMets の <math>\alpha</math> 消費関数が用いられた。</p>	Day 29 解析の ITT 集団		ソトロビマブ群	プラセボ群	中間解析	イベント発現割合	1% (3/291 例)	7% (21/292 例)	調整相対リスク低下率 <sup>注1)</sup> 、 <sup>注2)</sup> (97.24%信頼区間) <sup>注2)</sup>	85% (44%, 96%)		p 値 <sup>注3)</sup>	0.002		最終解析	イベント発現割合	1% (6/528 例)	6% (30/529 例)	調整相対リスク低下率 <sup>注1)</sup> 、 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間) <sup>注2)</sup>	79% (50%, 91%)		p 値	<0.001	
Day 29 解析の ITT 集団		ソトロビマブ群	プラセボ群																						
中間解析	イベント発現割合	1% (3/291 例)	7% (21/292 例)																						
	調整相対リスク低下率 <sup>注1)</sup> 、 <sup>注2)</sup> (97.24%信頼区間) <sup>注2)</sup>	85% (44%, 96%)																							
	p 値 <sup>注3)</sup>	0.002																							
最終解析	イベント発現割合	1% (6/528 例)	6% (30/529 例)																						
	調整相対リスク低下率 <sup>注1)</sup> 、 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間) <sup>注2)</sup>	79% (50%, 91%)																							
	p 値	<0.001																							

ゼビュディ点滴静注液製剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

結果 (続き)	<p><b>副次評価</b> (最終解析 (2021 年 4 月 27 日データカットオフ) )</p> <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の発現よく見られた有害事象の概要を以下に示す。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>安全性解析対象集団 (Safety 集団)</th> <th>ソトロビマブ群 N=523</th> <th>プラセボ群 N=526</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象</td> <td>114 (22%)</td> <td>123 (23%)</td> </tr> <tr> <td>COVID-19 肺炎</td> <td>5 (&lt;1%)</td> <td>22 (4%)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>4 (&lt;1%)</td> <td>11 (2%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>5 (&lt;1%)</td> <td>9 (2%)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>8 (2%)</td> <td>4 (&lt;1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現頻度はソトロビマブ群で2% (8/523 例) であった。 内訳は、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (2) その他の副作用」の項 (解説) 参照。</p> <p>重篤な有害事象 (SAE)</p> <p>SAE の発現割合は、ソトロビマブ群2% (11/523 例) であり、最も多く見られた SAE は、SARS-CoV-2 による感染症関連の原因による入院であった。 SAE の概要を以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>安全性解析対象集団 (Safety 集団)</th> <th>ソトロビマブ群 N=523</th> <th>プラセボ群 N=526</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SAE 発現被験者数</td> <td>11 (2%)</td> <td>32 (6%)</td> </tr> <tr> <td>致死的な SAE 発現被験者数</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>治験薬に関連する SAE 発現被験者数</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>注目すべき有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>過敏症反応を含む注入に伴う反応について、治験薬投与開始から 24 時間以内に認められた全身性の注入に伴う反応の発現は、ソトロビマブ群で 6/523 例 (1%)、プラセボ群 6/526 例 (1%) であり、ソトロビマブ群における内訳は、発熱、悪寒、浮動性めまい、呼吸困難、及び注入に伴う反応であった。最もよく見られた注入に伴う反応は、ソトロビマブ群では発熱 3/523 例 (&lt;1%) であった。いずれの事象も、臨床的に管理可能なものであり、データカットオフ時点で転帰は回復であった。</li> <li>抗体依存性感染増強 (ADE) が示唆される潜在的な事象について、腎臓/肺/心臓の有害事象の評価を行った結果、ソトロビマブ投与に関連した ADE の発現を示唆する何らかの傾向は特定されなかった。</li> <li>ソトロビマブに対する血清中 ADA の発現割合及び抗体価 抗ソトロビマブ抗体反応の発現割合は低く保たれており、安全性及び有効性への影響は確認されていない。</li> </ul> <p>薬物動態</p> <p>「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 2) SARS-CoV-2 による感染症患者参照</p>	安全性解析対象集団 (Safety 集団)	ソトロビマブ群 N=523	プラセボ群 N=526	有害事象	114 (22%)	123 (23%)	COVID-19 肺炎	5 (<1%)	22 (4%)	頭痛	4 (<1%)	11 (2%)	悪心	5 (<1%)	9 (2%)	下痢	8 (2%)	4 (<1%)	安全性解析対象集団 (Safety 集団)	ソトロビマブ群 N=523	プラセボ群 N=526	SAE 発現被験者数	11 (2%)	32 (6%)	致死的な SAE 発現被験者数	0	4	治験薬に関連する SAE 発現被験者数	0	2
安全性解析対象集団 (Safety 集団)	ソトロビマブ群 N=523	プラセボ群 N=526																													
有害事象	114 (22%)	123 (23%)																													
COVID-19 肺炎	5 (<1%)	22 (4%)																													
頭痛	4 (<1%)	11 (2%)																													
悪心	5 (<1%)	9 (2%)																													
下痢	8 (2%)	4 (<1%)																													
安全性解析対象集団 (Safety 集団)	ソトロビマブ群 N=523	プラセボ群 N=526																													
SAE 発現被験者数	11 (2%)	32 (6%)																													
致死的な SAE 発現被験者数	0	4																													
治験薬に関連する SAE 発現被験者数	0	2																													

ゼビュディ点滴静注液製剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。



結果 (続き)	有効性																																																														
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Day 29 までに SARS-CoV-2 による感染症の疾患進行 (何らかの疾患管理のための救急外来の受診、疾患の急性期管理のための入院、又は理由を問わない死亡) が認められた被験者の割合</li> </ul> <p>ソトロビマブ群における疾患進行のリスクは低下し、プラセボと比較して統計学的に有意であった (<math>p &lt; 0.001</math>、正確ポアソン回帰モデル、有意水準両側 5%)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ITT 集団</th> <th>ソトロビマブ群 N=528</th> <th>プラセボ群 N=529</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>割合 (n, %)</td> <td>13 (2%)</td> <td>39 (7%)</td> </tr> <tr> <td>調整相対リスク低下率 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">66% (37%, 81%)</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td colspan="2">&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 8 の定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR) 法により測定した鼻咽頭スワブ検体のウイルス量のベースラインからの変化量</li> </ul> <p>ベースラインからの減少量の平均値は、ソトロビマブ群で大きく、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (<math>p=0.007</math>、反復測定混合モデル (MMRM)、有意水準両側 5%)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ウイルス学解析対象集団</th> <th>ソトロビマブ群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">ベースライン (log 10 copies/mL)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>358</td> <td>375</td> </tr> <tr> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>6.554 (1.6248)</td> <td>6.652 (1.6732)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Day 8 (log 10 copies/mL)</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>294</td> <td>305</td> </tr> <tr> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>4.039 (1.2071)</td> <td>4.284 (0.0606)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Day 8 におけるベースラインからの変化量 (log 10 copies/mL)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>-2.589 (0.0606)</td> <td>-2.357 (0.0598)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>-2.708, -2.470</td> <td>-2.475, -2.240</td> </tr> <tr> <td>平均値の差 (標準偏差)</td> <td colspan="2">-0.232 (0.0851)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td colspan="2">-0.399, -0.065</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td colspan="2">0.007</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 8、15、22、29 に SARS-CoV-2 による感染症による重度又は生命を脅かす呼吸器症状 (酸素療法の必要性及び投与方法により定義) への進行が認められた被験者の割合</li> </ul> <p>Day 29 までの重度又は生命を脅かす呼吸器症状への進行リスクはプラセボ群と比較してソトロビマブ群で低く統計学的に有意であった (<math>p=0.002</math>、正確ポアソン回帰モデル、有意水準両側 5%)。</p> <p>ソトロビマブ群では、Day 29 までに高流量酸素療法、非再呼吸式リザーバーマスクを介した酸素療法又は機械的人工呼吸を必要とした者はいなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ITT 集団</th> <th>ソトロビマブ群 N=528</th> <th>プラセボ群 N=529</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>割合 (n, %)</td> <td>7 (1%)</td> <td>28 (5%)</td> </tr> <tr> <td>調整相対リスク低下率 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">74% (41%, 88%)</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td colspan="2">0.002</td> </tr> </tbody> </table>	ITT 集団	ソトロビマブ群 N=528	プラセボ群 N=529	割合 (n, %)	13 (2%)	39 (7%)	調整相対リスク低下率 (95%信頼区間)	66% (37%, 81%)		p 値	<0.001		ウイルス学解析対象集団	ソトロビマブ群	プラセボ群	ベースライン (log 10 copies/mL)			n	358	375	平均値 (標準偏差)	6.554 (1.6248)	6.652 (1.6732)	Day 8 (log 10 copies/mL)			n	294	305	平均値 (標準偏差)	4.039 (1.2071)	4.284 (0.0606)	Day 8 におけるベースラインからの変化量 (log 10 copies/mL)			平均値 (標準偏差)	-2.589 (0.0606)	-2.357 (0.0598)	95%信頼区間	-2.708, -2.470	-2.475, -2.240	平均値の差 (標準偏差)	-0.232 (0.0851)		95%信頼区間	-0.399, -0.065		p 値	0.007		ITT 集団	ソトロビマブ群 N=528	プラセボ群 N=529	割合 (n, %)	7 (1%)	28 (5%)	調整相対リスク低下率 (95%信頼区間)	74% (41%, 88%)		p 値	0.002
ITT 集団	ソトロビマブ群 N=528	プラセボ群 N=529																																																													
割合 (n, %)	13 (2%)	39 (7%)																																																													
調整相対リスク低下率 (95%信頼区間)	66% (37%, 81%)																																																														
p 値	<0.001																																																														
ウイルス学解析対象集団	ソトロビマブ群	プラセボ群																																																													
ベースライン (log 10 copies/mL)																																																															
n	358	375																																																													
平均値 (標準偏差)	6.554 (1.6248)	6.652 (1.6732)																																																													
Day 8 (log 10 copies/mL)																																																															
n	294	305																																																													
平均値 (標準偏差)	4.039 (1.2071)	4.284 (0.0606)																																																													
Day 8 におけるベースラインからの変化量 (log 10 copies/mL)																																																															
平均値 (標準偏差)	-2.589 (0.0606)	-2.357 (0.0598)																																																													
95%信頼区間	-2.708, -2.470	-2.475, -2.240																																																													
平均値の差 (標準偏差)	-0.232 (0.0851)																																																														
95%信頼区間	-0.399, -0.065																																																														
p 値	0.007																																																														
ITT 集団	ソトロビマブ群 N=528	プラセボ群 N=529																																																													
割合 (n, %)	7 (1%)	28 (5%)																																																													
調整相対リスク低下率 (95%信頼区間)	74% (41%, 88%)																																																														
p 値	0.002																																																														

ゼビュディ点滴静注液製剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

結果 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ソトロビマブとプラセボを比較したときの FLU-PRO Plus 総スコアの平均変化量の Day 7 までの曲線下面積 (AUC) Day 7 までの AUC はソトロビマブ群で大きく、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (<math>p &lt; 0.001</math>、共分散分析 (ANCOVA) 検定、有意水準両側 5%)。</li> </ul>															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ITT 集団</th> <th>ソトロビマブ群 N=528</th> <th>プラセボ群 N=529</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>412</td> <td>399</td> </tr> <tr> <td>平均値 (95%信頼区間)</td> <td>-3.05 (-3.27, -2.83)</td> <td>-1.98 (-2.20, -1.76)</td> </tr> <tr> <td>差 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">-1.07 (-1.38, -0.76)</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td colspan="2">&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table>		ITT 集団	ソトロビマブ群 N=528	プラセボ群 N=529	N	412	399	平均値 (95%信頼区間)	-3.05 (-3.27, -2.83)	-1.98 (-2.20, -1.76)	差 (95%信頼区間)	-1.07 (-1.38, -0.76)		p 値	<0.001
ITT 集団	ソトロビマブ群 N=528	プラセボ群 N=529														
N	412	399														
平均値 (95%信頼区間)	-3.05 (-3.27, -2.83)	-1.98 (-2.20, -1.76)														
差 (95%信頼区間)	-1.07 (-1.38, -0.76)															
p 値	<0.001															
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● FLU-PRO Plus を用いて測定した症状緩和までの時間 Day 21 まで 48 時間以上症状緩和の持続を達成した確率は、ソトロビマブ群で 41% であり、プラセボ群 (34%) と比較して統計学的に有意に高かった (<math>p = 0.002</math>、Log-rank 検定、有意水準両側 5%)。</li> <li>● Day 29 までに認められた理由を問わない死亡 ソトロビマブ群には死亡例は認められなかった。プラセボ群では 2 例の死亡が報告された。</li> </ul>															

b) 海外第Ⅱ相試験 (217079 試験、BLAZE-4 試験)<sup>3)</sup>

軽度から中等度の SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) 患者 (疾患進行リスクの有無を問わない) を対象に、モノクローナル抗体を用いた単剤療法及び併用療法の有効性及び安全性を評価する、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験である。202 例が盲検下で bamlanivimab とソトロビマブの併用又はプラセボの投与を受けた。bamlanivimab 及びソトロビマブは順次点滴静注され、各投与時間は 30 分、2 剤の投与間隔は 30 分あけた。重篤な有害事象、治験薬と因果関係ありと判断された注入に伴う反応、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されていない。ソトロビマブ及び bamlanivimab 併用群で 5 件 (5%) の有害事象が報告された。その内訳は軽度 2 件 (湿疹及び錯感覚)、中等度 3 件 (胃腸炎、上咽頭炎及び勃起不全) であった。

c) 海外第Ⅲ相試験 (215149 試験、ACTIV-3 試験)<sup>4)</sup>

アメリカ国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) 及びアメリカ国立衛生研究所 (NIH) によって実施された、SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) の症状を発症してから 12 日以下の入院を必要とする中等度から重度の患者を対象とした、治験薬の安全性及び有効性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、アダプティブ試験である (ソトロビマブの点滴静注時間 60 分)。主要な安全性アウトカムは、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、臓器不全、重篤な感染症及び Day 5 までの死亡であった。有害事象は Day 28 まで、重篤な有害事象は Day 90 まで評価した。

この試験は Data and Safety Monitoring Board (DSMB) の推奨により被験者組入れを中止したが、DSMB によって安全性上の懸念とみなされたものはない。

主要な安全性アウトカムに該当した被験者は、ソトロビマブ群で 35 例 (19.2%) 及びプラセボ群で 44 例 (24.7%) であり、投与群間の差を示すエビデンスはなかった。ソトロビマブ群の 2 例に Grade 4\*の注入に伴う反応が認められている。その内訳は、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応、息切れであった。「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 (解説) 参照

\*DAIDS の重症度分類 (Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Ver2.1 July 2017)

ゼビュディ点滴静注液製剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

d) 海外第Ⅱ相試験（216912 試験、COMET-PEAK 試験）<sup>5)</sup>

軽度から中等度の SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）非入院患者（疾患進行リスクの有無を問わない）を対象に、ソトロビマブの安全性、忍容性及び PK を評価する、無作為化、多施設共同、並行群間比較試験で、3つのパートから構成される試験である。

パート A：二重盲検下で初期段階の臨床試験用製剤（Gen1 製剤）又はソトロビマブ 500mg を点滴静注（投与時間 60 分）。

パート B：非盲検下でソトロビマブ 500mg を点滴静注（投与時間 15 分）又は筋肉内（IM）投与

パート C：非盲検下でソトロビマブ 500mg を点滴静注（投与時間 15 分）又は 250mg を IM 投与

パート A 及びパート B ともに有害事象を 12 週間まで、重篤な有害事象を 24 週間まで評価した。

パート A は 30 例が組み入れられ、これらの被験者に重篤な有害事象は報告されず、安全性レビューで、重篤な安全性上の懸念は特定されなかった。

パート B は 86 例が組み入れられ、治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はみられなかった。

注）本剤の承認された用法は、点滴静注である。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした一般使用成績調査を実施中である。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

## (7) その他

該当資料なし

ゼビュディ点滴静注液製剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体

一般名：カシリビマブ及びイムデビマブ

チキサゲビマブ及びシルガビマブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ソトロビマブは、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) 上のアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 受容体結合部位とは異なる部位に結合する完全ヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、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 (ADCC) 活性及び抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性を誘導した。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) *In vitro* 試験

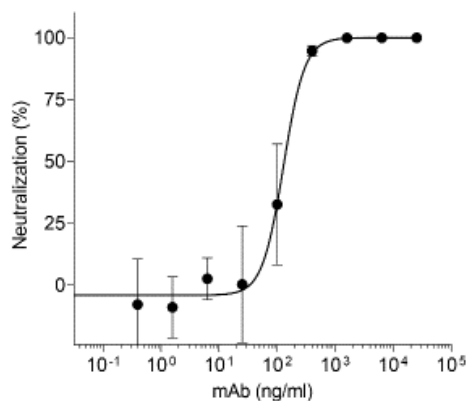
##### ① SARS-CoV-2 に対する結合特性<sup>6)</sup>

ソトロビマブは遺伝子組換えスパイクタンパク質の RBD に対して高い親和性で結合し、表面プラズモン共鳴法 (SPR 法) で測定した平衡定数 (KD) は 0.21nM であった。

ソトロビマブの親抗体である S309 (相補性決定領域は、抗体生産性の観点で導入した N55Q 修飾を除いてソトロビマブと同一であり、N55 残基は抗原と相互作用しないことが確認されている) を用いた結晶構造解析の結果、S309 は SARS-CoV-2 RBD の ACE2 が結合する部位 (受容体結合モチーフ) とは異なる部位をエピトープとして認識することが示された。また、バイオレイヤー干渉法 (BLI 法) による検討において、S309 は RBD 及び三量体スパイク細胞外ドメインの ACE2 への結合に対して競合しないことが示された。

##### ② SARS-CoV-2 に対する中和作用

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、EC<sub>50</sub> は 100.1ng/mL であった (Vero E6 細胞)。



横軸：ソトロビマブ濃度 (ng/mL)、縦軸：中和作用 (%) (平均値±標準偏差、n=3)

ソトロビマブの SARS-CoV-2 (野生型) に対する中和作用

[試験方法] 種々の濃度のソトロピマブと SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) をインキュベートしたのち、Vero E6 細胞に添加した。感染 24 時間後に細胞を固定し、感染の指標となる SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドを染色後、画像解析装置を用いてヌクレオカプシド陽性細胞を計数した。抗体の中和作用は、抗体非添加の対照ウェルの陽性細胞数に対するソトロピマブ添加ウェルの陽性細胞数の割合 (%) として評価した。

### ③ 変異株に対する中和作用

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下表に示す。

SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性

系統 (WHO の呼称)	野生型に対する中和作用との比較 (EC <sub>50</sub> 比)		
	シュードタイプウイルスでの検討		臨床分離株 での検討
	検討されたアミノ酸変異	変化倍率 <sup>a</sup>	変化倍率 <sup>b</sup>
B.1.1.7 (alpha 株)	H69 欠失、V70 欠失、Y144 欠失、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H	2.3	3.0
B.1.351 (beta 株)	L18F、D80A、D215G、R246I、K417N、E484K、N501Y、D614G、A701V	0.6	1.2
P.1 (gamma 株)	L18F、T20N、P26S、D138Y、R190S、K417T、E484K、N501Y、D614G、H655Y、T1027I、V1176F	0.35	1.6
B.1.617.2 (delta 株)	T19R、G142D、E156G、F157 欠失、R158 欠失、L452R、T478K、D614G、P681R、D950N	1.0	0.4
AY.1 (delta 株)	T19R、T95I、G142D、E156G、F157 欠失、R158 欠失、W258L、K417N、L452R、T478K、D614G、P681R、D950N	1.1	ND
AY.2 (delta 株)	T19R、V70F、G142D、E156G、F157 欠失、R158 欠失、A222V、K417N、L452R、T478K、D614G、P681R、D950N	1.3	ND
AY.4.2 (delta 株)	T19R、T95I、G142D、Y145H、E156G、F157 欠失、R158 欠失、A222V、L452R、T478K、D614G、P681R、D950N	1.6	ND
B.1.427/B.1.429 (epsilon 株)	S13I、W152C、L452R、D614G	0.7	ND
B.1.525 (eta 株)	Q52R、A67V、H69 欠失、V70 欠失、Y144 欠失、E484K、D614G、Q677H、F888L	0.9	ND
B.1.526 (iota 株)	L5F、T95I、D253G、E484K、D614G、A701V	0.6	ND
B.1.617.1 (kappa 株)	T95I、G142D、E154K、L452R、E484Q、D614G、P681R、Q1071H	0.7	0.9
C.37 (lambda 株)	G75V、T76I、246-252 欠失、L452Q、F490S、T859N	1.5	ND
B.1.621 (mu 株)	T95I、Y144T、Y145S、146N 挿入、R346K、E484K、N501Y、D614G、P681H、D950H	1.3	ND
B.1.1.529/BA.1 (omicron 株)	A67V、H69 欠失、V70 欠失、T95I、G142D、V143 欠失、Y144 欠失、Y145 欠失、N211 欠失、L212I、214EPE 挿入、G339D、S371L、S373P、S375F、K417N、N440K、G446S、S477N、T478K、E484A、Q493R、G496S、Q498R、N501Y、Y505H、T547K、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、N856K、Q954H、N969K、L981F	2.7	3.8

VI. 薬効薬理に関する項目

系統 (WHO の呼称)	野生型に対する中和作用との比較 (EC <sub>50</sub> 比)		
	シュードタイプウイルスでの検討		臨床分離株 での検討
	検討されたアミノ酸変異	変化倍率 <sup>a</sup>	変化倍率 <sup>b</sup>
BA.1.1 (omicron 株)	A67V、H69 欠失、V70 欠失、T95I、G142D、V143 欠失、Y144 欠失、Y145 欠失、N211 欠失、L212I、214EPE 挿入、G339D、R346K、S371L、S373P、S375F、K417N、N440K、G446S、S477N、T478K、E484A、Q493R、G496S、Q498R、N501Y、Y505H、T547K、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、N856K、Q954H、N969K、L981F	3.3	4.3
BA.2 (omicron 株)	T19I、24-26 欠失、A27S、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、S477N、T478K、E484A、Q493R、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K	16	15.7
BA.2.12.1 (omicron 株)	T19I、24-26 欠失、A27S、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、L452Q、S477N、T478K、E484A、Q493R、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、S704L、N764K、D796Y、Q954H、N969K	16.6	25.1
BA.2.75 (omicron 株)	T19I、24-26 欠失、A27S、G142D、K147E、W152R、F157L、I210V、V213G、G257S、G339H、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、G446S、N460K、S477N、T478K、E484A、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K	8.3	ND
BA.2.75.2 (omicron 株)	T19I、24-26 欠失、A27S、G142D、K147E、W152R、F157L、I210V、V213G、G257S、G339H、R346T、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、G446S、N460K、S477N、T478K、E484A、F486S、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K、D1199N	10.0	ND
BA.3 (omicron 株)	A67V、69-70 欠失、T95I、G142D、143-145 欠失、211 欠失、L212I、G339D、S371F、S373P、S375F、D405N、K417N、N440K、G446S、S477N、T478K、E484A、Q493R、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K	7.3	ND
BA.4 (omicron 株)	V3G、T19I、24-26 欠失、A27S、69-70 欠失、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、L452R、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K	21.3	48.4
BA.4.6 (omicron 株)	T19I、24-26 欠失、A27S、69-70 欠失、G142D、V213G、G339D、R346T、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、L452R、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N658S、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K	57.9	ND
BA.5 (omicron 株)	T19I、24-26 欠失、A27S、69-70 欠失、G142D、V213G、G339D、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、L452R、S477N、T478K、E484A、F486V、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K	22.6	21.6

系統 (WHO の呼称)	野生型に対する中和作用との比較 (EC <sub>50</sub> 比)		
	シュードタイプウイルスでの検討		臨床分離株 での検討
	検討されたアミノ酸変異	変化倍率 <sup>a</sup>	変化倍率 <sup>b</sup>
BF.7 (omicron 株)	T19I, 24-26 欠失, A27S, 69-70 欠失, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	74.2	ND
BN.1 (omicron 株)	T19I, 24-26 欠失, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, R346T, K356T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	778	ND
BQ.1 (omicron 株)	T19I, 24-26 欠失, A27S, 69-70 欠失, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	28.5	ND
BQ.1.1 (omicron 株)	T19I, 24-26 欠失, A27S, 69-70 欠失, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	94	ND
BR.2 (omicron 株)	T19I, del24-26, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486I, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	10.2	ND
CH.1.1 (omicron 株)	T19I, del24-26, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, G446S, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	12.4	57.3
XBB.1 (omicron 株)	T19I, 24-26 欠失, A27S, V83A, G142D, 144 欠失, H146Q, Q183E, V213E, G252V, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	6.5	ND
XBB.1.5 (omicron 株)	T19I, 24-26 欠失, A27S, V83A, G142D, 144 欠失, H146Q, Q183E, V213E, G252V, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486P, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K	11.3	33.3

## VI. 薬効薬理に関する項目

系統 (WHO の呼称)	野生型に対する中和作用との比較 (EC <sub>50</sub> 比)		
	シュードタイプウイルスでの検討		臨床分離株 での検討
	検討されたアミノ酸変異	変化倍率 <sup>a</sup>	変化倍率 <sup>b</sup>
XBF (omicron 株)	T19I、del24-26、A27S、G142D、K147E、W152R、F157L、I210V、V213G、G257S、G339H、R346T、S371F、S373P、S375F、T376A、D405N、R408S、K417N、N440K、G446S、N460K、S477N、T478K、E484A、F486P、F490S、Q498R、N501Y、Y505H、D614G、H655Y、N679K、P681H、N764K、D796Y、Q954H、N969K	9.4	ND
XD (delta 株 AY.4 <sup>c</sup> と omicron 株 BA.1 の組換え体)	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)

c : AY 系統は 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。

ND : 検討していない

[分離株に対する中和作用の試験方法]

②の野生型 SARS-CoV-2 分離株に対する中和作用と同様の方法で評価した (ただし、感染から細胞固定までは 6~72 時間とした)。

[シュードタイプウイルスに対する中和作用の試験方法]

水疱性口内炎ウイルス (VSV) ベースのルシフェラーゼレポーターシュードタイプウイルスシステムを用いて検討した。各種変異株にみられる変異を導入したシュードタイプウイルス及びソトロビマブをインキュベートしたのち、Vero E6 細胞に添加した。シュードタイプウイルスの感染能は、一晚培養後、ルシフェラーゼアッセイにより評価した。抗体非添加の対照ウェルの値に対する抗体添加ウェルの値の割合を算出して中和作用を評価した (n=2~7)。

### ④ エフェクター機能

抗体を介したエフェクター機能を、ターゲット細胞として野生型 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を安定発現させた CHO 細胞 (CHO-CoV-2-Spike) を用いた ADCC (検討濃度 : 0.075ng/mL~40µg/mL) 及び ADCP (検討濃度 : 0.32ng/mL~5µg/mL) アッセイで評価したところ、ソトロビマブは NK 細胞を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び CD14 陽性単球を介する抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性を誘導した。また、野生型 (D614G)、omicron 株 (BA.1 又は BA.2 系統) のスパイクタンパク質を発現させた ExpiCHO-S 細胞をターゲット細胞として、ソトロビマブ及び S309-GRLR [親抗体である S309 の Fc ドメインに変異 (G236R、L328R) を導入し、FcγR への結合能を消失させた抗体] の ADCC 及び ADCP 誘導作用を検討した。ソトロビマブ (検討濃度 : 10<sup>-4</sup>~10<sup>4</sup>µg/mL) はいずれの細胞を用いた検討においても NK 細胞を介した ADCC 活性及び CD14 陽性単球を介する ADCP 活性を誘導したが、S309-GRLR (検討濃度 : 10<sup>-4</sup>~10<sup>4</sup>µg/mL) では ADCC 及び ADCP 活性の誘導は認められなかった。<sup>7)</sup>



## ⑤ 他剤との併用試験

野生型スパイクタンパク質を有する遺伝子組換え SARS-CoV-2 を用いてソトロビマブとレムデシビル又は bamlanivimab との併用における抗ウイルス作用を検討したところ、相加作用を示したが、拮抗作用は認められなかった。

## ⑥ 耐性

i) *In vitro*における耐性バリアの評価

固定濃度の VIR-7832 (ソトロビマブの Fc 領域に 3 アミノ酸変異が加えられている以外同一の構造の抗体) 存在下 (中和作用の  $EC_{50}$  の約 10~100 倍の濃度) でウイルスを 10 回継代 (34 日間) しても、ウイルスの増殖は認められなかった。VIR-7832 濃度を漸増させて実施した耐性選択試験 (中和作用の  $EC_{50}$  の約 0.5~10 倍の濃度) では、VIR-7832 に対するモノクローナル抗体耐性変異体として E340A が同定された (中和作用の  $EC_{50}$  は野生型の 100 倍超)。

ソトロビマブのエピトープに変異を導入したシュードタイプウイルスの試験では、P337、E340、T345、K356 及び L441 への変異導入により感受性の低下がみられた (中和活性の  $EC_{50}$  は野生型の 5.13~304 倍超)。omicron 株の BA.1 又は BA.2 系統にみられるスパイクタンパク質の主要変異<sup>注)</sup>に加え、P337、E340 及び K356 に変異を導入したシュードタイプウイルスの試験でも、感受性の低下がみられた (中和活性の  $EC_{50}$  は omicron 株の BA.1 又は BA.2 系統の 100 倍超)。

以上より、ソトロビマブのエピトープを構成するアミノ酸 P337、E340、T345、K356 又は L441 に変異が生じた場合、ソトロビマブの有効性が減弱する可能性が考えられるが、P337、E340、T345、K356 又は L441 は、2022 年 12 月 8 日現在、GISAID データベースで利用可能な 1250 万超の配列の 99.85% 以上で保存されていることが確認されている。

注) 本試験でシュードタイプウイルスに導入した BA.1 又は BA.2 系統にみられる主要変異は、「2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項 1) *In vitro* 試験 ③ 変異株に対する中和作用で導入した変異と同一である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ii) 他の抗体医薬品の中和活性の低下をもたらす変異のソトロビマブの中和作用に及ぼす影響

Bamlanivimab、カシリビマブ、イムデビマブ又はカシリビマブ+イムデビマブ（併用）の中和活性を低下させる変異<sup>8)、9)、10)</sup>をスパイクタンパク質に導入したシュードタイプウイルスでは、1種類の変異体（イムデビマブに対する中和活性を低下させる V445A）に対する EC<sub>50</sub> が野生型の 3.38 倍に上昇したが、それ以外の変異体に対する EC<sub>50</sub> は野生型の 3 倍未満であった。

#### 他の抗体医薬品の中和活性の低下をもたらす変異におけるソトロビマブの中和作用に及ぼす影響

（シュードタイプウイルスを用いた試験）

アミノ酸残基番号	アミノ酸変異（置換）	感受性の低下が認められた抗体	シュードタイプウイルスに導入したスパイクタンパク質の変異	ソトロビマブの中和作用の幾何平均 EC <sub>50</sub> (ng/mL)	中和活性の変化倍率 <sup>a)</sup>
E406	W	カシリビマブ+イムデビマブ	E406W	53.66	0.74
K417	E	カシリビマブ	K417E	67.71	0.89
N439	K	イムデビマブ	N439K、D614G	17.05	0.86
N440	D	イムデビマブ	N440D	80.47	1.29
K444	Q	イムデビマブ	K444Q	79.68	1.11
V445	A	イムデビマブ	V445A	41.74	3.38
G446	V/I	イムデビマブ	G446V、D614G	18.41	1.50
Y453	F	カシリビマブ	G261D、Y453F	27.28	2.19
L455	F	カシリビマブ	L455F、D614G	21.65	0.56
G476	S	カシリビマブ	G476S	36.97	2.94
E484	K	bamlanivimab	E484K、D614G	12.91	0.33
F486	V/I	カシリビマブ	F486V	82.24	1.10
Y489	H	カシリビマブ	Y489H	92.29	1.48
F490	S	bamlanivimab	F490S	33.10	0.85
Q493	K	カシリビマブ、bamlanivimab	Q493K	69.79	0.98
S494	P	カシリビマブ、bamlanivimab	S494P、D614G	29.10	2.50

a) 変異株における EC<sub>50</sub>/野生型 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) における EC<sub>50</sub>

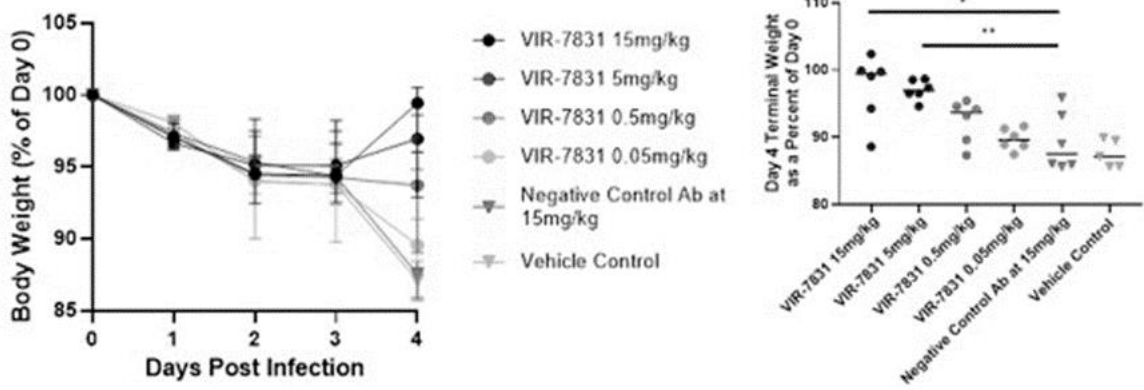
[試験方法] ③変異株に対する中和作用のシュードタイプウイルスを用いた検討と同様の方法で評価した。

2) *In vivo* 試験

① ゴールデンシリアンハムスターSARS-CoV-2 感染モデルにおけるソトロビマブの作用

ハムスター（雄 6 匹/群）に、SARS-CoV-2（野生型、 $7.4 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>）感染の 2 日前にソトロビマブ（0.05、0.5、5 及び 15mg/kg）を単回腹腔内投与し、臨床症状の程度の指標として体重に及ぼす影響を評価した。感染 4 日後に肺を摘出し、肺ホモジネート中の総ウイルス量を qRT-PCR により測定し、肺に存在するウイルスの感染価（Median Tissue Culture Infectious Dose ; TCID<sub>50</sub>）を評価した。

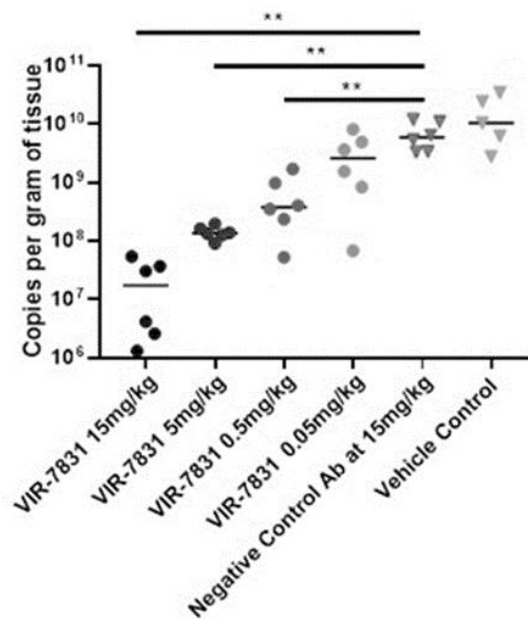
5 及び 15mg/kg 群において、感染 4 日後の体重減少の程度に対照抗体群と比較して有意な改善がみられた。感染 4 日後の肺ホモジネート中の総ウイルス量及びウイルス感染価（TCID<sub>50</sub>）は、0.5mg/kg 以上の群で、対照抗体群と比較して有意に減少/低下した。ソトロビマブを投与したいずれの動物でも、病態の悪化を示す所見は認められず、ソトロビマブを用いた本モデルでの検討において抗体依存性感染増強（ADE）が誘発する可能性は示されなかった。



n=6

\*p<0.05, \*\*p<0.005 vs 対照抗体群（Mann-Whitney test）

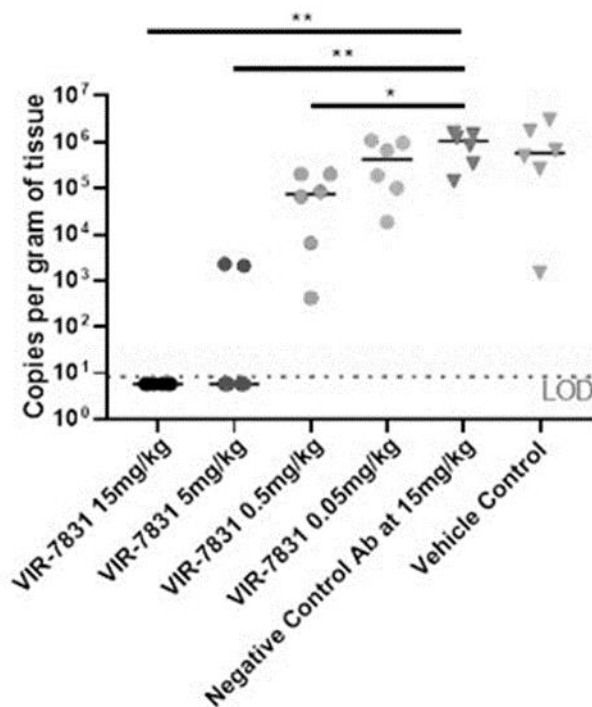
SARS-CoV-2 感染 2 日前にソトロビマブ又は対照抗体を投与したゴールデンシリアンハムスターの体重変化



n=6

\*\*p<0.005 vs 対照抗体群（Mann-Whitney test）

qRT-PCR で評価したゴールデンシリアンハムスターの肺組織中の総ウイルス量に対するソトロビマブの作用



n=6

\*p<0.05, \*\*p<0.005 vs 対照抗体群 (Mann-Whitney test) LOD : limit of detection、検出限界

ゴールデンシリアンハムスターの肺組織に存在するウイルスの感染価 (TCID<sub>50</sub>) に対するソトロビマブの作用

② ゴールデンシリアンハムスターSARS-CoV-2 感染モデルにおけるサロゲート抗体の作用

野生型 SARS-CoV-2 感染モデル (①) と同様の方法で、サロゲート抗体 [VIR-7831-WT (LS 修飾を加えていないソトロビマブ) 及び GH-S309 (ソトロビマブの親抗体である S309 にハムスターIgG2a の Fc 領域を導入したキメラ抗体)] の作用を評価した。

SARS-CoV-2 感染 (野生型) の前日又は2日前に VIR-7831-WT を単回腹腔内投与 (前日 : 0.05、0.5、5 及び 30mg/kg、2 日前 : 0.05、0.5、5 及び 15mg/kg) したところ、5mg/kg 以上の群で体重減少の程度に有意な改善及び肺の総ウイルス RNA 量の有意な減少が認められた (Mann-Whitney test、p<0.05 vs 対照抗体群及び媒体対照群)。また、0.5mg/kg 以上の群で、TCID<sub>50</sub> で評価したウイルス感染価の用量依存的な低下がみられた。

SARS-CoV-2 感染 (野生型) の2日前に GH-S309 の 0.1、0.4、1 及び 4mg/kg を単回腹腔内投与したところ、GH-S309 投与群では、TCID<sub>50</sub> で評価したウイルス感染価の用量依存的な低下がみられた。GH-S309 の 4mg/kg 群では、対照抗体群と比較して、肺の総ウイルス量及び肺の病理組織学的検査において有意な改善がみられた (Mann Whitney U-test、p<0.05 vs 対照抗体群)。

VIR-7831-WT 又は GH-S309 を投与したいずれの動物でも、病態の悪化を示す所見は認められず、ソトロビマブを用いた本モデルでの検討において ADE が誘発する可能性は示されなかった。

③ B.1.1.7 系統 (alpha 株) 及び B.1.351 系統 (beta 株) を感染させたゴールデンシリアンハムスターにおけるソトロピマブの作用

野生型 SARS-CoV-2 感染モデル (①) と同様の方法で、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におけるソトロピマブの有効性について検討した。

B.1.1.7 系統 (alpha 株) の鼻腔内感染ハムスターモデルにおいて、感染の前日にソトロピマブ (0.5、5 及び 30mg/kg) を単回腹腔内投与して体重に及ぼす影響を評価したところ、5mg/kg 以上の群で体重減少の程度に有意な改善がみられた (Tukey test with Dunn's correction、 $p < 0.0001$  vs 対照抗体群)。

B.1.351 系統 (beta 株) の鼻腔内感染ハムスターでは、感染の 2 日前にソトロピマブ (0.5、2、5 及び 15mg/kg) を単回腹腔内投与して肺の総ウイルス RNA 量及び感染価に及ぼす影響を評価したところ、2mg/kg 以上の群で有意な減少/低下がみられた (Mann-Whitney U test、 $p < 0.05$  vs 対照抗体群)。

④ omicron 株を感染させたマウスにおけるサロゲート抗体の作用<sup>7)</sup>

*In vitro* 試験において、omicron 株の BA.1 及び BA.1.1 系統に対するソトロピマブの中和活性は保持されていることが確認されたが、BA.2 系統に対する中和活性は低下することが示唆された (「2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項 1) *In vivo* 試験 ④参照)。そこで、野生株 (D614G) 及び omicron 株 (BA.1、BA.1.1 又は BA.2 系統) を感染させたマウスに、サロゲート抗体 [S309-LS (ソトロピマブの親抗体である S309 に LS 修飾 (M428L/N434S) を導入した抗体) 及び S309-GRLR (親抗体である S309 の Fc ドメインに変異 (G236R、L328R) を導入し、FcγR への結合能を消失させた抗体)] を用いた 2 種類の試験を実施し、ソトロピマブの *in vivo* での抗ウイルス作用を評価した。

i) S309-LS を用いた検討

8 週齢の K18-hACE2 マウス (ヒト ACE2 を発現させたトランスジェニックマウス) に、SARS-CoV-2 [野生株 (D614G) もしくは omicron 株 (BA.1、BA.1.1 又は BA.2 系統)、各  $10^3$  FFU] 感染の 1 日前に S309-LS [200µg (約 10mg/kg)] を単回腹腔内投与した。感染 6 日後 (BA.2 系統) 又は 7 日後 (D614G、BA.1 及び BA.1.1 系統) に肺を摘出し、肺ホモジネート中の総ウイルス量を RT-qPCR により測定し、肺に存在するウイルスの感染価をプラーク法により評価した。その結果、omicron 株 (BA.1、BA.1.1 又は BA.2 系統) を感染させたマウスでも、野生株を感染させたマウスと同様に S309-LS の投与によって肺の総ウイルス RNA 量及び感染価の有意な減少/低下がみられた (Mann-Whitney U test、 $p < 0.01$  vs 対照抗体群)。

ii) S309-GRLR を用いた検討

i) の試験において、BA.2 感染マウスでも野生株並びに omicron 株 (BA.1 及び BA.1.1 系統) 感染マウスと同様に S309-LS による抗ウイルス作用が確認された。そのため、ソトロピマブの *in vivo* における抗ウイルス作用に、中和活性に加え、エフェクター機能が関与している可能性を評価するため、S309 の Fc 部分に変異を導入して FcγR への結合能を消失させた抗体 S309-GRLR (3mg/kg) を、野生株もしくは omicron 株 (BA.1 又は BA.2 系統) 感染の 1 日前に単回腹腔内投与し、i) と同様の方法で肺の総ウイルス RNA 量を測定した。その結果、S309-GRLR の投与により、野生株感染マウスでは i) の試験と同様に肺における総ウイルス RNA 量の有意な減少がみられたが、omicron 株感染マウスでは BA.1 及び BA.2 系統のいずれを感染させた場合でも i) の試験でみられたような有意な肺の総ウイルス RNA 量の減少は認められなかった (対照群と比較して有意差なし、Mann-Whitney U test)。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 臨床試験成績

臨床試験においてベースライン時及びソトロビ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、ソトロビマブ投与後に *in vitro* にてソトロビマブの感受性が 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下表に示す。

ソトロビマブ投与後<sup>注1)</sup>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

臨床試験	ソトロビマブ投与後 <sup>注1)</sup> 変異	割合% (n/N <sup>注2)</sup> )
COMET-ICE	P337L/R, E340A/K/V	14.1 (24/170)
COMET-TAIL <sup>注3)</sup>	P337L, E340A/K/V	19.5 (31/159)
COMET-PEAK <sup>注4)</sup>	P337L, E340A/K/V	13.5 (15/111)

注 1) ベースライン時には認められずソトロビマブ投与後に認められたアミノ酸変異

注 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

注 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ビ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）

注 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ビ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）

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ビ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。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

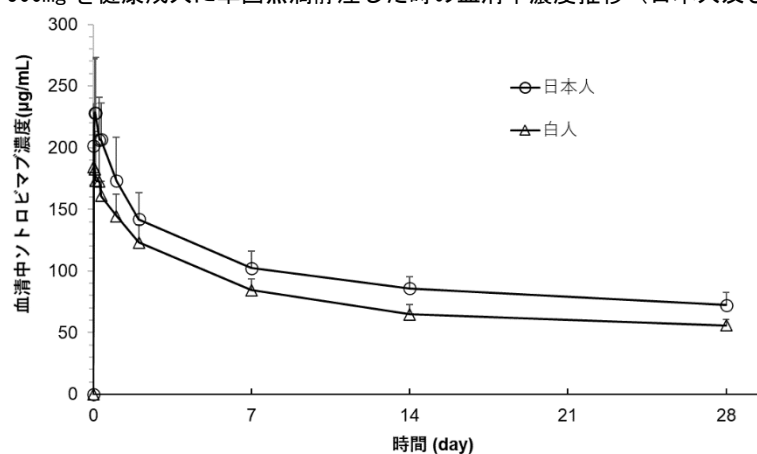
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

海外第 I 相試験 (217653 試験) <sup>1)</sup>

18～65 歳の日本人及び白人の健康成人にソトロビマブ 500mg を 30 分かけて単回点滴静注した時の血清中濃度推移、及び薬物動態パラメータを以下に示す (日本人及び外国人データ)。

ソトロビマブ 500mg を健康成人に単回点滴静注した時の血清中濃度推移 (日本人及び外国人データ)



(平均値±標準偏差、各 9 例)

ソトロビマブ 500mg を健康成人に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ (日本人及び外国人データ)

薬物動態パラメータ	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>28</sub> <sup>注1)</sup> (µg/mL)	AUC <sub>0-28</sub> (day·µg/mL)	t <sub>max</sub> (hr)
日本人	242±44	72.2±10.1	2715±309	1.57 (1.6-6.6)
白人	190±28	55.8±5.1	2163±191	0.73 (0.7-1.6)

C<sub>max</sub>、C<sub>28</sub>、AUC<sub>0-28</sub> : 平均値±標準偏差、各 9 例

t<sub>max</sub> : 中央値 (範囲) 日本人 9 例、白人 8 例

注) 投与 28 日後の血清中濃度

##### 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以下に示す (外国人データ)。

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	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>28</sub> <sup>注1)</sup> (µg/mL)	AUC <sub>0-28</sub> <sup>注2)</sup> (day·µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day)	V <sub>ss</sub> (L)
平均値±標準偏差	264±116	42.6±13	1896±221	58.7±12	92.8±23.3	7.0±0.81

各 9 例

注 1) 460 例

注 2) 8 例

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

該当資料なし

#### 2) 併用薬の影響

母集団薬物動態解析において、併用薬（28日以内のデキサメタゾン併用）は、ソトロビマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当しない

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当しない

### (5) 分布容積

該当しない

### (6) その他

該当しない

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析モデルは、一次消失を伴う2コンパートメントモデルで記述された。

### (2) パラメータ変動要因

SARS-CoV-2による感染症患者476例から得た計1466検体の血清中濃度を用いて母集団解析を行った。人口統計学的特性、体格（体重、身長、BMI）、疾患、eGFR、肝機能マーカー、28日以内のデキサメタゾン併用等を共変量として検討した。体重は曝露量の共変量であり、CL及び分布容積の指数をそれぞれ0.75及び1とする標準的なアロメトリーを満たしており、体重がソトロビマブの曝露量に及ぼす影響の程度は臨床的に重要ではなかった。

## 4. 吸収

単回点滴静注時のC<sub>max</sub>については、「1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。



## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ヒト型 IgG1 抗体であるソトロビマブは、内因性 IgG<sup>11)</sup> と同様に胎盤通過性を示す可能性がある。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ヒト型 IgG1 抗体であるソトロビマブは、内因性 IgG<sup>12)</sup> と同様に乳汁移行性を示す可能性がある。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

5mg/kg のソトロビマブ又は VIR7831-WT（それぞれ約 2.5mCi の <sup>89</sup>Zr-ソトロビマブ又は <sup>89</sup>Zr-VIR-7831-WT を含む）をカニクイザルに単回静脈内投与し、投与 1、3、6、10 及び 14 日に PET/CT による画像解析を行った。<sup>89</sup>Zr-ソトロビマブの取り込みは、<sup>89</sup>Zr-VIR-7831-WT と比較して、血液及び気管支で高く、肝臓では低い傾向を示し、一部の時点で統計的有意差が認められた。<sup>89</sup>Zr-ソトロビマブの組織/血液比は、<sup>89</sup>Zr-VIR-7831-WT と比較して肝臓で低かった。投与 3 日後における <sup>89</sup>Zr-ソトロビマブの組織/血液比は、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、気管支及び肺でそれぞれ 0.29、0.20、0.23、0.16、0.41 及び 0.25（気腔を含む場合、気腔を除く場合は 0.70）であった。

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ヒト型 IgG1 抗体であるソトロビマブは、内因性 IgG<sup>13)、14)</sup> と同様に異化作用により除去されると考えられる。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率  
該当資料なし

### 7. 排泄

ソトロビマブは高分子化合物であることから、糸球体ろ過を受けず、腎排泄の寄与の可能性は低い。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 高齢者

母集団薬物動態解析において、高齢（65歳以上）は、ソトロビマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

#### (2) 腎機能低下者

母集団薬物動態解析において、軽度（ $60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）から重度（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）の腎機能低下は、ソトロビマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

#### (3) 肝機能低下者

母集団薬物動態解析において、軽度から中等度の ALT 上昇（ALT 基準値上限の 1.1-5 倍）は、ソトロビマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分\*に対して重篤な過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤な過敏反応が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診などを行い、本剤の成分に対して重篤な過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

\*本剤の成分：

ソトロビマブ（遺伝子組換え）、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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

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

（解説）

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）では、MedDRA 標準検索式（SMQ）\*過敏症（狭域）に該当する有害事象の発現割合は、ソトロビマブ群 2%（9/523 例）、プラセボ群 1%未満（5/526 例）であった。いずれも治験薬との関連がない非重篤な症例であり、注入の早期中断又は中止に至るような処置は必要とされなかった。一方で、本剤の適応患者とは異なるが、入院を必要とする中等度から重度の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ACTIV-3 試験）において、ソトロビマブ群の 2 例に Grade 4 の注入に伴う反応が認められている。1 例は本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応が発現している（詳細はアナフィラキシー発現症例の概要参照）。もう 1 例は 75 歳男性で、本剤投与 4 時間以内に因果関係の否定できない Grade 4 の息切れを発現している。なお、プラセボ群の 1 例においても治験薬との因果関係の否定できない Grade 4 の注入に伴う反応が認められている。

本剤投与中及び投与後に、皮膚のかゆみ、蕁麻疹、紅斑、皮膚の発赤、腹痛、吐き気、視覚異常、声のかすれ、くしゃみ、のどの痒み、息苦しさ、顔面蒼白、意識混濁等の異常がみられた場合には本剤の投与を直ち

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

に中止して薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）等の適切な処置を行うこと。

\*MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities

ICH（医薬品規制調和国際会議）において導入された国際医薬用語集であり、有害事象は MedDRA の用語（症状、診断、身体所見、臨床検査データ等）にコード化して管理される。

標準検索式（SMQ：Standardised MedDRA Queries）：MedDRA でコード化されたデータを検索するために開発された検索式。定義された医学的状态又は関心のある領域に関連する MedDRA 用語を集めたグループ。

### 【アナフィラキシー発現症例の概要】

当該被験者は 92 歳女性で、本剤の投与開始 21 分後に、Division of Acquired Immune-Deficiency Syndrome（DAIDS）重症度分類\*で Grade 4 のアナフィラキシー及び気管支痙攣、Grade 3 の息切れ、Grade 2 の発疹、並びに Grade 1 の浮動性めまい及び潮紅が発現した。いずれの事象も、治験責任医師により重篤、治験薬と因果関係ありと判断された。治験薬の投与は中断と記録されたが、再開はされなかった。被験者はアドレナリンの投与を受け、回復した。

\*DAIDS の重症度分類(Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Ver2.1 July 2017)

Grade 1：軽症

Grade 2：中等度

Grade 3：高度

Grade 4：生命を脅かす可能性のある事象

Grade 5：有害事象に関連するすべての死亡は Grade 5 に分類

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

ゼビュディ点滴静注液製剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

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

## (解説)

一般にヒト IgG は妊娠第 3 三半期に胎盤を通過して胎児に移行することが知られていることから、IgG モノクローナル抗体である本剤は妊娠後期の母親から発育中の胎児に移行する可能性がある。なお、本剤は外来性因子を標的とした抗体医薬品であるため、生殖発生毒性試験は実施していない。また、ヒト胚・胎児タンパク質アレイを用いた交差反応性試験において、ソトロビマブとの非特異的な結合は認められていない。これまでに妊婦を対象とした本剤の臨床的評価は行われておらず、ヒトの妊娠に及ぼす本剤の影響に関するデータは不十分であるため設定した。

## (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

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

## (解説)

本剤のヒトの乳汁中への移行、母乳育児中の乳児及び乳汁産生に及ぼす影響に関する情報は得られていないことから設定した。一般にヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。授乳による発育上及び健康上のベネフィットは、母親が臨床上本剤を必要とするか、本剤又は母親の基礎疾患が母乳育児中の乳児に及ぼすあらゆる潜在的なリスクとともに考慮されるべきである。

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (解説)

小児を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、情報が得られていないことから設定した。なお、12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児における用法及び用量の設定根拠は「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照。

## (8) 高齢者

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

## (解説)

高齢（65 歳以上）であることは本剤の薬物動態に特段の影響を及ぼさなかったものの、高齢者は一般に生理機能が低下していることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

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

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

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。

（解説）

11.1.1 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項（解説）参照

11.1.2 Infusion reaction の初期症状としては、発熱、息苦しい、悪寒、吐き気、頭痛、めまい、不整脈、胸痛、胸の不快感、力が入らない、普段とは違う急激な気分の落ち込みや高ぶり、蕁麻疹、全身のかゆみ、筋痛、喉の痛みなどがある。上記のような異常が認められた場合は、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。なお、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）において、治験薬の投与開始から 24 時間以内に認められた全身性の注入に伴う反応の発現は、本剤群 1%（6/523 例）及びプラセボ群 1%（6/526 例）と同程度であった。これらはいずれも治験薬との関連がない非重篤な症例であった。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%未満
過敏症	発疹、皮膚反応
胃腸障害	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位疼痛、疼痛
臨床検査	血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST 増加、ALP 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、酸素飽和度低下
神経系障害	頭痛、味覚不全
精神障害	不眠症

（解説）

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）において、本剤投与群で認められた副作用について注意喚起のため記載した。

COMET-ICE 試験において、本剤又はプラセボを投与された際に認められた有害事象のうち、薬剤との因果関係について治験責任医師により「合理的可能性あり」と評価された事象（副作用）を以下に示す。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE 試験）で認められた副作用一覧

副作用名*	プラセボ群 (N=526) 発現例数（発現割合）	ソトロビマブ群 (N=523) 発現例数（発現割合）
全副作用発現例数（%）	9 (2%)	8 (2%)
皮膚および皮下組織障害	2 (<1%)	2 (<1%)
発疹	1 (<1%)	1 (<1%)
そう痒症	1 (<1%)	0
皮膚反応	0	1 (<1%)
胃腸障害	2 (<1%)	1 (<1%)
悪心	1 (<1%)	1 (<1%)
消化不良	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)	2 (<1%)
注入部位紅斑	1 (<1%)	0
注入部位疼痛	0	1 (<1%)
注入部位腫脹	1 (<1%)	0
疼痛	0	1 (<1%)
臨床検査	1 (<1%)	2 (<1%)
血中重炭酸塩減少	1 (<1%)	1 (<1%)
C-反応性蛋白増加	1 (<1%)	1 (<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (<1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1%)
酸素飽和度低下	0	1 (<1%)
神経系障害	1 (<1%)	2 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	0
味覚不全	0	1 (<1%)
頭痛	0	1 (<1%)
感染症および寄生虫症	2 (<1%)	0
COVID-19 肺炎	2 (<1%)	0
精神障害	0	1 (<1%)
不眠症	0	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1%)	0
咳嗽	1 (<1%)	0

\*ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 23.1（MedDRA/J version 23.1）の器官別大分類及び基本語を使用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で用時希釈して使用すること。希釈前に生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ（50mL又は100mL）から8mLをあらかじめ抜き取っておくこと。

14.1.2 患者1人あたり1バイアルを冷蔵庫から取り出し、希釈前に室温で遮光して約15分間静置すること。

14.1.3 溶液に粒子や変色がないこと、バイアルに欠陥がないことを目視で確認すること。これらの異常が認められた場合は使用しないこと。

14.1.4 気泡ができないように穏やかにバイアルを数回回転させ、激しく振とうしないこと。

14.1.5 バイアルから8mLを取り、点滴バッグへ添加すること。

14.1.6 点滴バッグを穏やかに3～5回前後に揺り動かす。点滴バッグの反転は避け、気泡ができないようにすること。

14.1.7 本剤は調製後すみやかに点滴静注すること。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。

14.1.8 バイアルの残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外との適合性は不明である。

14.2.2 タンパク質低吸着性の0.2μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用することが望ましい。

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。

（解説）

14.1 本剤の用法及び用量、組成・性状に基づき設定した。

14.2 本剤の用法及び用量等に基づき設定した。

14.2.3 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た。



## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

#### （解説）

15.1.1 「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項（解説）5.2を参照すること。

15.1.2 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ない。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

カニクイザルにソトロビマブ（50、150 及び 500mg/kg/回、雌雄各 5 匹/群）を週 1 回（計 2 回）投与した 2 週間反復静脈内投与毒性試験において安全性薬理パラメータに及ぼす影響を評価した。その結果、投薬に関連した心拍数、血圧、心電図パラメータ、呼吸数、一般状態及び体温の変化は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

ソトロビマブが ADE を誘発する可能性について *in vitro* 及び *in vivo* で評価した。

##### 1) Fc 受容体 (FcR) 発現ヒト細胞における SARS-CoV-2 の細胞内侵入及び複製に及ぼすソトロビマブの影響 (*in vitro*)

単球由来樹状細胞 (moDC)、末梢血単核細胞 (PBMC) 及びマクロファージ様細胞株 U937 において、中和作用を示す濃度より低い濃度のソトロビマブ (0.00143~143ng/mL) はウイルスの細胞内侵入に対して促進作用を示さず、ソトロビマブの有無にかかわらず、ウイルスの複製 (SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドに対する抗体を用いて免疫染色することで評価) は認められなかった。

##### 2) SARS-CoV-2 感染細胞におけるサイトカイン及びケモカイン産生に及ぼすソトロビマブの影響 (*in vitro*)

SARS-CoV-2 を感染させた moDC、PBMC、U937 細胞及び VeroE6 細胞において、ソトロビマブは検討したいずれの濃度 (0.00143~143ng/mL) でも感染 24 及び 48 時間後の IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1 及び TNF- $\alpha$  の産生量に対して影響を示さなかった。

##### 3) SARS-CoV-2 感染ゴールデンシリアンハムスターでの作用 (*in vivo*)

SARS-CoV-2 を鼻腔内感染させたハムスターを用いた試験において、VIR-7831-WT、GH-S309 及びソトロビマブを単回腹腔内投与 (感染の前日又は 2 日前) したところ、いずれの抗体においても中和作用を示す用量以下の低用量 (VIR-7831-WT、GH-S309 及びソトロビマブで、それぞれ 0.05、0.1 及び 0.05mg/kg) を含む検討したすべての用量で、病態の悪化を示唆する所見は認められなかった。(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項 2) *In vivo* 試験参照)

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

ソトロビマブの単回投与毒性試験は実施しなかった。カニクイザルに 500mg/kg までのソトロビマブを週 1 回 (計 2 回) 投与した 2 週間反復静脈内投与毒性試験における初回投与及びゲッチングミニブタへの 250mg の単回筋肉内投与において、急性毒性の症状は認められなかった。

単回投与毒性試験結果

動物種/系統 (動物数/群)	投与方法	投与量	概略の致死量	主な所見
カニクイザル (雌雄各 5) <sup>注)</sup>	静脈内/2 週間 (週 1 回、計 2 回)	50, 150, 500mg/kg	>500mg/kg	なし
ゲッチング ミニブタ (雌 3)	筋肉内/単回	250mg (濃度: 62.5mg/mL、 投与容量: 4mL)	>250mg/kg	なし

注) 各群雌雄各 2 匹の休薬用動物を含む

## (2) 反復投与毒性試験

カニクイザルの2週間反復静脈内投与毒性試験（休薬期間：105日間）では、投薬に関連した毒性は認められず、無毒性量は最高用量である500mg/kgと推定された。

反復投与毒性試験結果

動物種/系統 (動物数/群)	投与方法	投与量	無毒性量 [臨床曝露量比] <sup>注1)</sup>	主な所見
カニクイザル (雌雄各5) <sup>注2)</sup>	静脈内/2週間 (週1回、計2回)	50, 150, 500mg/kg	500mg/kg [52.5]	なし

注1) 無毒性量における総曝露量AUC [初回投与後のAUC<sub>0-168h</sub>と投与2回目(試験8日)のAUC<sub>0-last</sub>の合算値]とCOMET-ICE試験(214367試験)のLead-in phaseでヒトに500mgを投与したときの曝露量(ヒト:AUC<sub>inf</sub>)との比較

注2) 各群雌雄各2匹の休薬用動物を含む

## (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

## (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

ソトロビマブの生殖発生毒性試験は実施しなかった。カニクイザルの2週間反復静脈内投与毒性試験では、雌雄生殖器に影響は認められなかった。

## (6) 局所刺激性試験

カニクイザルの2週間反復静脈内投与毒性試験では、50、150及び500mg/kgのソトロビマブを週1回(計2回)投与した結果、投薬に関連した投与部位の局所反応は認められなかった。ゲッチングンミニブタの単回筋肉内投与局所刺激性試験では、250mg(62.5mg/mLの濃度で4mL)のソトロビマブを単回投与したところ、投与部位の局所反応は認められなかった。

## (7) その他の特殊毒性

サル及びヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験 (*in vitro*)

サル及びヒト組織パネル(ともに胎盤を含む37種類)を用いて、これらの組織に対するビオチン化ソトロビマブの非特異的な結合の有無について、免疫組織化学的に検討した。ソトロビマブは、検討したいずれのサル及びヒト組織にも結合しなかった。

ヒト胎児タンパクを用いた交差反応性試験 (*in vitro*)

ヒト胚・胎児タンパク質アレイを用いた交差反応性試験において、ソトロビマブとの非特異的な結合は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ゼビュディ点滴静注液 500mg 生物由来製品、処方箋医薬品  
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ソトロビマブ (遺伝子組換え) 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

ゼビュディ点滴静注液 500mg による治療を受けられる患者さん・ご家族の方へ  
(「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

2021年8月20日 (オーストラリア)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日※
ゼビュディ 点滴静注液 500mg	2021年9月27日	30300AMX00434	薬価基準未収載	2021年9月29日

※医療機関に供給を開始した年月日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2021年9月27日～2029年9月26日（8年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード	GS1コード (販売包装単位)
ゼビュディ 点滴静注液 500mg	薬価基準 未収載	薬価基準 未収載	199163501	薬価基準 未収載	14987246788011

14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 海外第 I 相試験 (217653試験、パート1)
- 2) 海外第 II/III相試験 (214367試験、COMET-ICE試験) (2021年9月27日承認、CTD2.5.4.2/CTD2.7.4.2/CTD2.7.6)
- 3) 海外第 II 相試験 (217079試験、BLAZE-4試験) (2021年9月27日承認、CTD2.7.4.1.1.4/CTD2.7.4.2.3.3)
- 4) 海外第 III相試験 (215149試験、ACTIV-3試験) (2021年9月27日承認、CTD2.7.4.1.1.4/CTD2.7.4.2.3.2)
- 5) 海外第 III相試験 (216912試験、COMET-PEAK試験) (2021年9月27日承認、CTD2.7.4.1.1.4/CTD2.7.4.2.3.1)
- 6) Pinto D, et al. : Nature. 2020 ; 583 (7815) : 290-295. (PMID : 32422645)
- 7) Case JB, et al. : Nat Commun. 2022 ; 13 (1) : 3824 (PMID : 35780162)
- 8) Baum A, et al. : Science. 2020 ; 369 (6506) : 1014-1018. (PMID : 32540904)
- 9) Starr TN, et al. : Science. 2021 ; 371 (6531) : 850-854. (PMID : 33495308)
- 10) Thomson EC, et al. : Cell. 2021 ; 184 (5) : 1171-1187. (PMID : 33621484)
- 11) Wilcox CR, et al. : Front Immunol. 2017 ; 8 : 1294. (PMID : 29163461)
- 12) Hurley WL, et al. : Nutrients. 2011 ; 3 (4) : 442-474. (PMID : 22254105)
- 13) Tabrizi MA, et al. : Drug Discov Today. 2006 ; 11 (1-2) : 81-88. (PMID : 16478695)
- 14) Wang W, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2008 ; 84 (5) : 548-558. (PMID : 18784655)

## 2. その他の参考文献

- COMET-ICE 試験 (214367 試験) : Gupta A, et al. N Engl J Med. 2021 ; 385 (21) : 1941-1950 (PMID : 34706189)
- COMET-ICE 試験 (214367 試験) : Gupta A, et al. : JAMA. 2022 ; 327 (13) : 1236-1246. (PMID : 35285853)
- 海外第 I 相試験 (217653 試験、パート1) : 岡正有沙ほか : 感染症学雑誌. 2022 ; 96 (2) : 39-45.
- ACTIV-3 試験 (215149 試験) : ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group : Lancet Infect Dis. 2022 ; 22 (5) : 622-635. (PMID : 34953520)

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、オーストラリア（2021年8月）、英国及び欧州（2021年12月）において承認を取得した。  
米国においてはFDAによる緊急使用許可（EUA）を2021年5月に取得した。

米国 EUA 添付文書（2022年3月）

一般名	承認年月	効能又は効果	用法及び用量
Sotrovimab	緊急使用許可 <sup>注)</sup> 2021年5月	SARS-CoV-2 ウイルスの直接検査で、陽性と診断された、入院や死亡を含む重症化リスクの高い、COVID-19 の軽症から中等症の成人及び小児患者（12歳以上かつ体重40kg以上）の治療	成人及び小児患者（12歳以上かつ体重40kg以上）には、ソトロビマブ（遺伝子組換え）として500mgを15分又は30分かけて単回点滴静注する。 SARS-CoV-2 ウイルスの直接検査で陽性と診断された後、症状が現れてから7日以内に投与すること。

注) 2023年9月時点米国では、SARS-CoV-2による感染症へのSotrovimabの使用は認められていない。

国名	販売名	承認年月	効能又は効果	用法及び用量
オーストラリア	XEVUDY	2021年8月	COVID-19 のための酸素吸入が必要ない、かつ、入院や死亡に至るリスクが高い、COVID-19 の成人及び青年患者（12歳以上かつ体重40kg以上）の治療	成人及び青年患者（12歳以上かつ体重40kg以上）には、ソトロビマブ500mgを30分以上かけて単回点滴静注する。 症状の発現から5日以内に投与すること。
英国	XEVUDY	2021年12月	酸素吸入が必要ない、かつ、進行により重症化するリスクの高い、急性COVID-19による症状がある成人及び青年患者（12歳以上かつ体重40kg以上）の治療	成人及び青年患者（12歳以上かつ体重40kg以上）には、500mgを30分かけて単回点滴静注する。 症状の発現から5日以内に投与すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

#### 4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

#### 6. 用法及び用量

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

出典	記載内容
<p>米国 EUA 添付文書 (2023 年 3 月)</p>	<p><b>Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> There are insufficient data to evaluate a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcome. Sotrovimab should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk for the mother and the fetus. There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy. Nonclinical reproductive toxicity studies have not been conducted with sotrovimab. In a cross-reactive binding assay using a protein array enriched for human embryofetal proteins, no off-target binding was detected for sotrovimab. Since sotrovimab is a recombinant human immunoglobulin G (IgG) containing the LS modification in the Fc domain, it has the potential for placental transfer from the mother to the developing fetus. The potential treatment benefit or risk of placental transfer of sotrovimab to the developing fetus is not known. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><b>Lactation</b> <u>Risk Summary</u> There are no available data on the presence of sotrovimab in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for sotrovimab and any potential adverse effects on the breastfed infant from sotrovimab or from the underlying maternal condition. Individuals with COVID-19 who are breastfeeding should follow practices according to clinical guidelines to avoid exposing the infant to COVID-19.</p>
<p>オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) (2023 年 3 月)</p>	<p><b>Use in pregnancy (Category B2)</b> There are insufficient data on the effects of sotrovimab on human pregnancy. Effects on embryo-fetal development have not been evaluated in animal studies. In a cross-reactive binding assay using a protein array enriched for human embryofetal proteins, no off-target binding was detected. Since sotrovimab is an engineered human immunoglobulin G (IgG), it has the potential for placental transfer from the mother to the developing fetus. The potential treatment benefit or risk of placental transfer of sotrovimab to the developing fetus is not known. XEVDY should be used during pregnancy only if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.</p> <p><b>Use in lactation</b> There are insufficient data on the presence of sotrovimab in human milk. There are no data in lactating animals. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from sotrovimab therapy considering the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.</p>



英国添付文書 (2023年8月)	<p><b>Pregnancy</b> There are no data from the use of sotrovimab in pregnant women. Since sotrovimab is a human immunoglobulin G (IgG) animal studies have not been evaluated with respect to reproductive toxicity. No off-target binding was detected in a cross-reactive binding assay using a protein array enriched for human embryofetal proteins. Since sotrovimab is a human immunoglobulin G (IgG), it has the potential for placental transfer from the mother to the developing foetus. The potential treatment benefit or risk of placental transfer of sotrovimab to the developing foetus is not known. Sotrovimab may be used during pregnancy where the expected benefit to the mother justifies the risk to the foetus.</p> <p><b>Breast-feeding</b> There are no data on the excretion of sotrovimab in human milk. The potential treatment benefit or risk to the newborn or infants via breastfeeding is not known. Decisions on whether to breastfeed during treatment or to abstain from sotrovimab therapy should take into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><b>Fertility</b> There are no data on the effects of sotrovimab on human male or female fertility. Effects on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.</p>
---------------------	--

参考：

分類の概要 オーストラリアの分類: (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国、オーストラリア及び英国の添付文書とは異なる。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国 EUA 添付文書 (2023年3月)	<p><b>Pediatric Use</b> Sotrovimab is not authorized for use in pediatric patients under 12 years of age or weighing less than 40 kg. The safety and effectiveness of sotrovimab have not been assessed in pediatric patients. The recommended dosing regimen in patients 12 years to less than 18 years of age, weighing at least 40 kg, is expected to result in comparable serum exposures of sotrovimab as those observed in adults.</p>
オーストラリア 添付文書 (2023年3月)	<p><b>Special patient populations</b> <b>Children</b> The pharmacokinetics of sotrovimab in children under the age of 18 years have not been evaluated. However, the recommended dosing regimen in patients aged 12 years and older weighing at least 40 kg is expected to result in comparable serum exposures of sotrovimab as those observed in adults, based on an allometric scaling approach which accounted for effect of body weight changes associated with age on clearance and volume of distribution.</p>
英国添付文書 (2023年8月)	<p><b>Paediatric population</b> The safety and efficacy in children under 12 years old or weighing less than 40 kg have not yet been established. No data are available. No dosage adjustment is recommended in paediatric individuals <math>\geq 12</math> years of age and weighing <math>\geq 40</math> kg.</p>

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

ゼビュディ点滴静注液 500mg による治療に対する同意説明文書

ゼビュディ点滴静注液 500mg による治療を受けられる患者さん・ご家族の方へ

(「X. 管理的事項に関する項目 5. 患者向け資材」の項参照)

グラクソ・スミスクライン株式会社 医療関係者向けホームページ参照

<https://gskpro.com>

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(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