

ゼビュディ点滴静注液500mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ソトロビマブ（遺伝子組換え）（以下、ソトロビマブ）は、Vir Biotechnology, Inc により創製された、ヒト IgG1 モノクローナル抗体である。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受容体結合部位とは異なる保存性の高い部位に高親和性で結合するヒト 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。

Vir Biotechnology, Inc 及び GlaxoSmithKline（GSK）は、ソトロビマブの開発・承認取得・販売を目的とした提携に関する契約を締結している。この提携に基づき、GSK は日本を含む製造販売承認の取得を予定している全ての国において承認申請者及び承認取得者となる予定である。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細については 2.5 項に、品質の概括資料については 2.3 項に、非臨床試験の概括評価については 2.4 項に記載した。

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

試験項目／試験内容			国内/ 海外	2020	2021
品質	製造、品質に関する試験		製造、品質試験	海外	--実施中
	安定性	原薬	長期保存試験	海外	--実施中
	安定性	製剤	長期保存試験	海外	--実施中
非臨床	薬理		効力を裏付ける試験	海外	8--
			副次的薬理試験	海外	
			安全性薬理試験	海外	
			薬力学的薬物相互作用試験	海外	
	薬物動態		分析法及びバリデーション試験	海外	
			吸収	海外	
			分布	海外	
	毒性		反復投与毒性試験	海外	
			局所刺激性試験	海外	
			その他の試験	海外	
臨床	第 II/III 相		COMET-ICE 試験 214367 (VIR-7831-5001)	海外	--実施中

図中の算用数字は当該試験の開始月及び終了月を示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

海外において、COVID-19 患者を対象とした複数の臨床試験が実施されている。この内、疾患進行リスクのある軽度から中等度の外国成人 COVID-19 患者を対象とした国際共同第 II/III 相臨床試験（COMET-ICE 試験）において、ソトロビマブの有効性及び安全性が確認され、ベネフィット／リスク評価の結果から、SARS-CoV-2 による感染症に対するソトロビマブの有用性が示された。

ソトロビマブは、米国 FDA による緊急使用許可が得られており、また、Regulation 726/2004 Article 5(3)に基づき、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品評価委員会（CHMP）より肯定的な科学的見解が示されている。

本邦では、2021年2月より SARS-CoV-2 の予防接種が順次開始され、特に高齢者においては一定の効果が見られ始めているものの、2021年8月現在、SARS-CoV-2 の感染が急激に拡大し、医療環境がひっ迫する状況にある[厚生労働省, 2021; 国立感染症研究所, 2021]。COVID-19 患者の大多数は軽症から中等症 I であるが、それらの患者に対して承認されている治療薬は限られ、軽症患者に対する治療薬は 2021年8月現在、中和抗体薬のカシリビマブ（遺伝子組換え）／イムデビマブ（遺伝子組換え）のみである[新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 5.2 版]。さらに、感染・伝播性の増加や抗原性の変化、重症化・死亡リスクの増加が懸念される新たな変異株が出現し、B.1.617.2 系統（Delta 株）が感染の主流となりつつある[厚生労働省, 2021]。変異株は今後も出現し続ける可能性が高いことから、変異株に対しても有効な治療薬の開発が強く望まれている。

本剤は単剤で単回静脈内投与の注射剤であり、理論上は入院を伴うことなく投与が可能である。特に重症化リスク因子を有する軽症から中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者に対し、早期重症化抑制のための重要な治療薬となり得る。軽症患者の重症化を防止することは、医療提供体制の確保の観点からも重要であると考えられる。また、SARS CoV-2 のスパイクタンパク質 RBD の高度に保存されたエピトープに高い結合親和性で結合することから、変異株に対しても効果が期待され、SARS-CoV-2 による感染症に対する新たな治療の選択肢となることが期待される。

今般、以下の効能又は効果、用法及び用量にて、製造販売承認申請を行うこととした。

販売名	ゼビュディ点滴静注液 500mg
申請区分	医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品
効能又は効果	SARS-CoV-2 による感染症
用法及び用量	通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 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。

参考文献

厚生労働省. 第 47 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和 3 年 8 月 11 日）. Available at URL(2021.08):

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html:.

国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 関連情報ページ. Available at URL(2021.08): <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov.html/>:.

新型コロナウイルス感染症診療の手引き第 5.2 版, 2021 年 7 月 30 日発行. Available at URL(2021.08): <https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf>:.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

米国において、「For the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death」の目的での使用に関し、2021年5月26日に緊急使用許可を取得した。

欧州において、「For the treatment of adults and adolescents (aged 12 years and over and weighing at least 40 kg) with coronavirus disease 2019 (COVID-19) who do not require oxygen supplementation and who are at risk of progressing to severe COVID-19」の目的での使用に関し、Regulation 726/2004 Article 5(3)に基づき、2021年5月20日に欧州医薬品庁（EMA）の医薬品評価委員会（CHMP）より肯定的な科学的見解が示された。また、2021年5月より、製造販売承認に向けた rolling review が開始されている。

また本項では、以下の資料を添付した。
企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

1

GLOBAL DATASHEET

2

Sotrovimab

3

4

*Note for GSK local operating companies: If you are using this GDS to support your
Emergency Use Authorisation submission, please use sotrovimab, in place of the
Tradenname. Please contact the GDS lead for appropriate labelling components to
accompany the submission.*

9

10

1.7. 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販 売 名	ゼビュディ点滴静注液 500mg	ロナプリーブ点滴静注セット 300 ロナプリーブ点滴静注セット 1332	ベクルリー点滴静注用 100mg
一 般 名	ソトロビマブ（遺伝子組換え）	カシリビマブ（遺伝子組換え） イムデビマブ（遺伝子組換え）	レムデシビル
会 社 名	グラクソ・スミスクライン株式会社	中外製薬株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社
効能又は効果	SARS-CoV-2 による感染症	SARS-CoV-2 による感染症	SARS-CoV-2 による感染症
添付文書改訂日	-	2021年7月作成	2021年6月改訂

貯法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

カシリビマブ（遺伝子組換え）注／イムデビマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、処方箋医薬品^{注1)}ロナプリーブTM点滴静注セット300ロナプリーブTM点滴静注セット1332RONAPREVE[®] for Intravenous Infusion Set

	点滴静注セット300	点滴静注セット1332
承認番号	30300AMX00310	30300AMX00311
販売開始	2021年7月	2021年7月

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において臨床試験成績は速報値のみが評価されていることから、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者にその旨を説明し、文書による同意を得てから投与すること。

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロナプリーブ点滴静注セット300	
有効成分	1バイアル（2.5mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 300mg ^{注2)}	1バイアル（2.5mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 300mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg	1バイアル（2.5mL）中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg
販売名	ロナプリーブ点滴静注セット1332	
有効成分	1バイアル（11.1mL）中 カシリビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 1332mg ^{注2)}	1バイアル（11.1mL）中 イムデビマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 1332mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg	1バイアル（11.1mL）中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg

注1) 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2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロナプリーブ点滴静注セット300	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液	無色～帯褐黄色の液
pH	5.7～6.3	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）
販売名	ロナプリーブ点滴静注セット1332	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液	無色～帯褐黄色の液
pH	5.7～6.3	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）	1.0～1.5（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

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 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、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2参照]

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、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注する。

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。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。本薬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。

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。

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。

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。

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。[8.1参照]

11.1.2 infusion reaction（0.2%）

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈前に約20分間室温に放置しておくこと。

14.1.2 希釈前に微粒子又は変色がないか目視検査を行うこと。異物、変色、その他異常を認めた場合は、使用しないこと。

14.1.3 表14-1を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩液の点滴バッグに全量を投入すること。

14.1.4 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。

14.1.5 11.1mLバイアルには、2回投与分（1回5mL）の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃まで）で最大16時間、又は2～8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液の投与速度は、表14-1における最大投与速度を超えないようにすること。

表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mgを調製する場合

	バイアルからの吸引量	必要なバイアル数	日局生理食塩液量	最大投与速度	最小投与時間
カシリビマブ	各5mL	11.1mLバイアルを各1本又は2.5mLバイアルを各2本	50mL	180mL/時	20分
			100mL	330mL/時	20分
150mL			480mL/時	20分	
250mL			520mL/時	30分	

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、本剤投与後に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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）

日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ1200～4000mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾。

表16-1 日本人成人被験者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	C _{max} ^{注2)} (mg/L)	C ₂₈ ^{注3)} (mg/L)	AUC ₀₋₂₈ (mg·day/L)	t _{1/2} (day)
カシリビマブ	1200	338±44.3	86.9±9.44	4170±524	22.0±2.55
	4000	1130±147	320±81.8	14200±2390	24.3±5.42
イムデビマブ	1200	361±25.8	74.9±8.46	3870±449	19.5±1.41
	4000	1140±142	266±68.2	13200±2310	19.3±2.99

各6例、平均値±標準偏差

注1) カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。

注2) 点滴静注直後の血清中濃度

注3) 投与28日後の血清中濃度

(2) 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600～4000mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾（外国人データ）。

表16-2 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	C _{max} ^{注2)} (mg/L)	C ₂₈ ^{注3)} (mg/L)
カシリビマブ	600	192±80.9 [183]	46.2±22.3 [144]
	1200	331±109 [807]	78.0±28.6 [926]
	4000	1077±323 [631]	255±88.2 [791]
イムデビマブ	600	198±84.8 [196]	38.5±19.7 [144]
	1200	331±114 [846]	63.8±23.9 [926]
	4000	1073±309 [647]	207±74.0 [774]

平均値±標準偏差 [例数]

注1) カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。

注2) 点滴静注直後の血清中濃度

注3) 投与28日後の血清中濃度

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第I/II/III相試験（COV-2067試験）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤単回点滴静注時の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的として、第I/II/III相、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。第III相パートでは、重症化リスク因子を有し酸素飽和度93%（室内気）以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、主要評価項目である無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡（イベント）が認められた被験者の割合を評価した。イベント発現例数は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では7/736例（1.0%）、プラセボ群では24/748例（3.2%）であり、リスク減少率は70.4%（95%信頼区間：31.6%、87.1%）（Cochran-Mantel-Haenszel検定、p=0.0024）であった²⁾。

表17-1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
mFAS ^{注1)} 集団例数	736例	748例
無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のリスク減少率	70.4% (95%信頼区間：31.6%、87.1%) (p=0.0024)	
イベント発現例数	7例 (1.0%)	24例 (3.2%)

注1) mFAS：ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いたRT-qPCR検査結果がSARS-CoV-2検査陽性であった患者集団
なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2の通りであった。

表17-2 主な選択・除外基準

選択基準	<p>1. SARS-CoV-2陽性（無作為化前72時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等により確認）</p> <p>2. SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前7日以内</p> <p>3. 酸素飽和度が93%以上（室内気）</p> <p>4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 50歳以上 ・ 肥満（BMI 30kg/m²以上） ・ 心血管疾患（高血圧を含む） ・ 慢性肺疾患（喘息を含む） ・ 1型又は2型糖尿病 ・ 慢性腎障害（透析患者を含む） ・ 慢性肝疾患 ・ 免疫抑制状態（治験責任医師等の判断による。例：悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与）
除外基準	<p>1. 無作為化の前にSARS-CoV-2による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中（理由を問わず）の患者</p> <p>2. 血清学的検査によりSARS-CoV-2抗体陽性であることが判明している患者</p> <p>3. 無作為化前の72時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等によりSARS-CoV-2陽性である患者</p> <p>4. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）を無作為化前若しくは無作為化時に接種した、又は治験薬投与後90日以内（米国CDCの推奨期間があれば従う）に接種予定の患者</p>

本試験（第Ⅲ相パート）では、重篤な有害事象、投与後3日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction、投与後28日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与後28日目までに発現した有害事象で医療機関受診に至った有害事象のみが収集された。有害事象の発現状況は表17-3の通りであった³⁾。[5.1、7.参照]
なお、グレード分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 等が用いられた。

表17-3 有害事象の発現状況

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
安全性解析集団例数	827例	1843例
重篤な有害事象	1.1% (9/827例)	4.0% (74/1843例)
infusion reaction	0.2% (2/827例)	0
過敏症反応	0	0.1%未満 (1/1843例)
医療機関受診に至った有害事象 (SARS-CoV-2による感染症に関連しない) ^{注2)}	0	0.3% (5/1843例)
医療機関受診に至った有害事象 (SARS-CoV-2による感染症に関連する) ^{注2)}	1.8% (15/827例)	2.6% (47/1843例)

注2) 治験責任医師等により、SARS-CoV-2による感染症に関連する事象であるか否かが判断された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カシリビマブ及びイムデビマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている⁴⁾。

また、カシリビマブ及びイムデビマブはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して異なる部位を認識する^{5)、6)}。

18.2 変異株に対する効果

*In vitro*における検討において、懸念すべき変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）のうち、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系統）、epsilon株（B.1.427及びB.1.429系統）、B.1.526.1系統、zeta株（P.2系統）、eta株（B.1.525系統）、theta株（P.3系統）、iota株（B.1.526系統）、R.1系統、kappa株（B.1.617.1系統）及びB.1.617.3系統のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された^{7)、8)}。[5.3参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カシリビマブ（遺伝子組換え）

（Casirivimab (Genetical Recombination)）(JAN)

分子式：C₆₄₅₄H₉₉₇₆N₁₇₀₄O₂₀₂₄S₄₄

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸残基214個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

一般的名称：イムデビマブ（遺伝子組換え）

（Imdevimab (Genetical Recombination)）(JAN)

分子式：C₆₃₉₆H₉₈₈₂N₁₆₉₄O₂₀₁₈S₄₂

分子量：約147,000

構造式：アミノ酸残基216個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- 21.3 医薬品医療機器等法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して2カ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、薬機法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

〈ロナプリーブ点滴静注セット300〉

カシリビマブ製剤2.5mL×1バイアル及びイムデビマブ製剤2.5mL×1バイアル

〈ロナプリーブ点滴静注セット1332〉

カシリビマブ製剤11.1mL×1バイアル及びイムデビマブ製剤11.1mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) JV43180試験及びCOV-2067試験薬物動態結果（2021年7月承認、CTD2.7.2.2）
- 2) COV-2067試験有効性結果（2021年7月承認、CTD2.5.4.2）
- 3) COV-2067試験安全性結果（2021年7月承認、CTD2.5.5.2）
- 4) ウイルス中和試験（2021年7月承認、CTD2.6.2.2.4）
- 5) 低温電子顕微鏡を用いた SARS-CoV-2 RBDへの結合特性（2021年7月承認、CTD2.6.2.2.2）
- 6) REGN10933及びREGN10987の SARS-CoV-2 RBDに対する競合的結合特性（2021年7月承認、CTD2.6.2.2.3）
- 7) Antiviral Resistance (Section 15)（2021年6月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab)）
- 8) REGN10933及びREGN10987のスパイクタンパク質に対する中和試験（2021年7月承認、CTD4.2.1.1-5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

貯法: 室温保存
有効期間: 36ヵ月

承認番号	30200AMX00455000
販売開始	2020年5月

抗ウイルス剤
レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品^{注)}

ベクルリー® 点滴静注用100mg

VEKLURY® for Intravenous Injection



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

**3.1 組成

販売名	ベクルリー点滴静注用100mg
有効成分	レムデシビル
含量 ^{注1)} (1バイアル中)	100mg
添加剤 ^{注2)}	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム3146mg、pH調節剤

注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量は105mgである。

注2) 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

販売名	ベクルリー点滴静注用100mg
性状・剤形	白色～微黄白色～黄色の塊
pH	3.0～4.0 ^{注1)}
浸透圧比 ^{注2)}	約1.1(日局生理食塩液に対する比)

注1) 本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液

注2) 100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液(250mL)に溶かした液

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

*5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。

通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。

なお、総投与期間は10日までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

*7.1 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。[8.2、14.1 参照]

*7.2 目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。

7.3 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意すること。[9.7、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

*8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]

*8.2 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.2 参照]

**8.3 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

*9.2 腎機能障害患者

添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.3、15.2、16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害(成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²未満、正期産新生児(7日～28日)では血清クレアチニン1mg/dL以上)の患者

投与は推奨しない。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を考慮すること。[9.7、17.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

*9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1 参照]

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。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当)、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当)、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

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。動物実験(ラット)において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎尿細管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある2歳未満の小児に対する影響は不明である。[9.2 参照]
小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。[7.3、16.6.1 参照]

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おり、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

**10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。	レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害する可能性がある。
クロロキン（国内未承認）		

*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。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 肝機能障害

ALT上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP又はINRの異常）が認められた場合には、投与を中止すること。[8.1、9.3.1 参照]

*11.1.2 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。[8.2 参照]

*11.2 その他の副作用

	1%以上3%未満	0.2%以上1%未満
血液およびリンパ系障害		貧血
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢
一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応
臨床検査	ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症
神経系障害		頭痛、浮動性めまい
精神障害		不眠症
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症
血管障害		静脈炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

**14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。

14.1.2 バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間攪拌し、2~3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する（濃度5mg/mL）。内容物が溶解しきれない場合は、攪拌及び静置を繰り返す。

14.1.3 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は使用しないこと。

14.1.4 注射用水に溶解後、20~25℃で4時間又は2~8℃で24時間以内に使用すること。

14.1.5 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与（レムデシビルとして200mg）の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ（合計40mL）を、2日目以降（レムデシビルとして100mg）の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。

14.1.6 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。

**14.1.7 生理食塩液に添加後、注射用水で溶解してからの時間を含めて、20~25℃で24時間又は2~8℃で48時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

表1 初日の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

体重 (kg)	初日の投与量 (mg)	バイアル数	希釈後のバイアルから抜き取る量 (mL)	生理食塩液に添加後の全量 (mL)
3.5	17.5	1	3.5	25
4	20	1	4	
5	25	1	5	
7.5	37.5	1	7.5	50
10	50	1	10	
15	75	1	15	100
20	100	1	20	
25	125	2	25 (20+5)	
30	150	2	30 (20+10)	
35	175	2	35 (20+15)	

表2 2日目以降の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

体重 (kg)	体重40kg未満の小児における維持用量 (mg)	バイアル数	希釈後のバイアルから抜き取る量 (mL)	生理食塩液に添加後の全量 (mL)
3.5	8.8	1	1.8	25
4	10	1	2	
5	12.5	1	2.5	
7.5	18.8	1	3.8	50
10	25	1	5	
15	37.5	1	7.5	
20	50	1	10	
25	62.5	1	12.5	100
30	75	1	15	
35	87.5	1	17.5	

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。生理食塩液以外との適合性は不明である。

14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈液及び使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験（NIAID ACTT-1）では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比（INR）増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満（10mg/kg/日以上）で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

**16.1.1 健康成人における薬物動態

外国人健康成人被験者に3mgから225mgの用量範囲でレムデシビルを2時間かけて単回静脈内投与したとき^{注)}、レムデシビルは線形の薬物動態プロファイルを示した。

外国人健康成人被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2~5日目又は10日目に100mgを1日1回30分間かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの血漿中のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	測定対象	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)
200	28	レムデシビル	1日目	4378 (23.5)	2863 (18.6)	0.90
100	26 ^{c)}		5日目及び10日目	2229 (19.2)	1585 (16.6)	0.96
200	28	ヌクレオシド類似体 ^{d)}	1日目	143 (21.5)	2191 (19.1)	—
100	26		5日目及び10日目	145 (19.3)	2229 (18.4)	27.4
200	28	中間代謝物 ^{e)}	1日目	370 (29.3)	698 (25.9)	1.27
100	26		5日目及び10日目	246 (33.9)	462 (31.4)	1.23

平均値 (CV%)、- : 該当なし

a) 1日目: AUC_{0-24h}、5日目及び10日目: AUC_{0-10d}

b) 中央値

c) AUC及びt_{1/2}は25例

d) GS-441524

e) GS-704277

**16.3 分布

*In vitro*試験において、レムデシビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は88~93%であった。ヌクレオシド類似体 (GS-441524) のヒト血漿蛋白に対する結合率は低かった (2%)。

外国人健康成人に¹⁴C標識したレムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき³⁾、総放射能の血液/血漿比は投与開始15分後で約0.68であり、時間の経過とともに上昇し、投与5時間後では1.0であった。レムデシビル及び代謝物は、血漿又は血液中の細胞成分に対して異なる分布を示す。

**16.4 代謝

レムデシビルは主にカルボキシルエステラーゼ1 (CES1) により加水分解され、一部カテプシンA (CatA) やCYP3Aにより代謝される。加水分解により生成された中間代謝物 (GS-704277) は主にヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質1 (HINT1) により代謝される。中間代謝物はホスホルアミダートの分解とそれに続くリン酸化により活性型三リン酸 (GS-443902) となる。一方、脱リン酸化により、効率的に再リン酸化されないヌクレオシド代謝物 (GS-441524) が生成される。

**16.5 排泄

外国人健康成人被験者に¹⁴C標識レムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき³⁾、投与量の平均総回収率は92%を超え、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約74%及び約18%であった。尿中に回収された大部分は、代謝物であるヌクレオシド類似体 (GS-441524, 49%) であり、10%がレムデシビルであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

小児における薬物動態の検討は実施していない。
小児における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。体重40kg以上の小児では、成人における国内承認用法・用量で本剤を投与したとき、定常状態におけるレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の曝露量は、成人とおおむね同程度であると予測された。一方で、体重40kg未満の小児では、体重換算された国内承認用法・用量で投与したとき、定常状態におけるレムデシビルの曝露量は成人と同程度と予測されたが、ヌクレオシド類似体の曝露量は成人と比較して、低年齢小児で低値傾向であると予測された。

*16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]

*16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

**16.7.1 *In vitro*試験成績

レムデシビルはOATP1B1及びP-gpの基質である。また、CYP3A、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3及びMATE1に対し阻害作用を示す。中間代謝物 (GS-704277) はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

*17.1.1 SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験

(1) NIAID ACTT-1試験 (NCT04280705)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者 (1,062例、うち15例は国内試験実施施設において登録された) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した³⁾。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。治験薬投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までの回復 (8点順序尺度^{註1)}) のスコア1~3に該当) までの時間であった。その結果、回復までの時間 (中央値) について、本剤投与群で10日、プラセボ群で15日であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた (ハザード比: 1.29、95%信頼区間: 1.12~1.49、p<0.001、層別ログランク検定)。

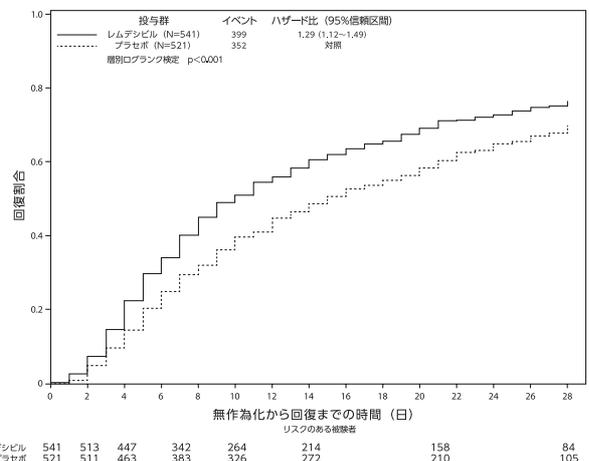


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	除外基準
<ol style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 以下のいずれかに該当しており、PCR等によりSARS-CoV-2感染が確認されている <ul style="list-style-type: none"> 無作為化前72時間未満に採取された検体においてPCR陽性 無作為化前72時間以前に採取された検体においてPCR陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつSARS-CoV-2による感染によると思われる症状が進行している 少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> 肺炎画像所見 (胸部X線、CTスキャン等) SpO₂が94% (室内気) 以下 酸素吸入を要する 人工呼吸器管理 	<ol style="list-style-type: none"> AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 推定糸球体ろ過量 (eGFR) が30mL/min未満 (血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む) 妊婦又は授乳婦 72時間以内に退院又は転院予定

副作用^{註2)}が認められた被験者の割合は、本剤投与群で8% (41/532例) であり、主な副作用はプロトロンビン時間延長2% (9/532例) であった。

注1) 8点順序尺度 [スコア1: 退院かつ活動に制限なし、スコア2: 退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3: 入院しており酸素吸入を要しない-治療の継続が不要、スコア4: 入院、酸素吸入を要しない-治療の継続が必要 (COVID-19関連又はそれ以外)、スコア5: 入院かつ、酸素吸入を要する、スコア6: 入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア7: 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア8: 死亡]

注2) 本試験では、Grade3以上の有害事象が収集され、治験薬との因果関係が評価された。加えて、過敏症反応についてはGrade2の治験薬との因果関係が否定できない事象も収集された。

(2) GS-US-540-5773試験 (NCT04292899)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の重症のSARS-CoV-2による感染症患者 (397例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与した^{4), 5)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後13日目に7点順序尺度^{註3)} で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群の比例オッズ比は0.75 [95%信頼区間0.51, 1.12] であった。

表1 無作為化後13日目における臨床状態 (7点順序尺度)

スコア	5日間投与群 (200例)	10日間投与群 (197例)
1	16 (8.0)	21 (10.7)
2	17 (8.5)	33 (16.8)
3	8 (4.0)	10 (5.1)
4	19 (9.5)	15 (7.6)
5	12 (6.0)	12 (6.1)
6	8 (4.0)	3 (1.5)
7	120 (60.0)	103 (52.3)
比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.75 [0.51, 1.12]	

例数 (%)

a) 投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%以下（室内気）又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器（V-V ECMOを含む）を5日間以上使用、又はV-A ECMOを使用（使用期間を問わない） 3. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ17%（33/200例）及び20%（40/197例）であった。主な副作用は、ALT増加（5日間投与群で2%（4/200例）、10日間投与群で7%（14/197例）、AST増加（5日間投与群で3%（5/200例）、10日間投与群で6%（11/197例））及び悪心（5日間投与群で5%（9/200例）、10日間投与群で3%（5/197例））であった。

(3) GS-US-540-5774試験（NCT04292730）

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者（584例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与し、標準療養法と比較した^{6), 7)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後10日目に7点順序尺度^(注3)で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療養法に対する各本剤投与群の比例オッズ比[95%信頼区間]は、5日間投与群で1.65 [1.09, 2.48, p=0.017]、10日間投与群では1.31 [0.88, 1.95, p=0.18]であった。

表2 無作為化後10日目の臨床状態（7点順序尺度）

スコア	5日間投与群 (191例)	10日間投与群 (193例)	SOC群 (200例)
1	0	2 (1.0)	4 (2.0)
2	0	1 (0.5)	4 (2.0)
3	5 (2.6)	0	7 (3.5)
4	7 (3.7)	12 (6.2)	11 (5.5)
5	38 (19.9)	44 (22.8)	46 (23.0)
6	7 (3.7)	9 (4.7)	8 (4.0)
7	134 (70.2)	125 (64.8)	120 (60.0)
SOC群に対する 比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	1.65 [1.092, 2.483]	1.31 [0.880, 1.952]	—
p値 ^{b)}	0.0174	0.1826	

例数 (%), —: 該当なし

a) 投与群を共変量とした比例オッズモデル

b) 試験全体の有意水準を両側5%、仮説検定の多重性を調整する方法としてBonferroniの方法を用いて各比較における有意水準を両側2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%超（室内気） 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ19%（36/191例）及び13%（25/193例）であった。主な副作用は、悪心（5日間投与群で7%（13/191例）、10日間投与群で4%（7/193例））であった。

注3) 7点順序尺度 [スコア1: 死亡、2: 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、3: 入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、4: 入院かつ低流量酸素による管理、5: 入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する、6: 入院しており、酸素吸入及び継続的な治療は要しない（ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く）、7: 退院]

18. 薬効薬理

**18.1 作用機序

レムデシビルはアデノシヌクレオシド類似体のプロドラッグである。レムデシビルは、細胞内に分布し、加水分解による代謝を経て、最終的にリン酸化されて薬理的に活性を有するヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物を生成する。活性代謝物はアデノシン三リン酸（ATP）の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼ α 、 β 及びRNAポリメラーゼII、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ 及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用（IC₅₀値）はいずれも>200 μ Mであった。

**18.2 *In vitro*抗ウイルス活性

レムデシビルは、SARS-CoV-2の臨床分離株に対して、薬剤添加48時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での50%有効濃度（EC₅₀）は9.9nMであった。また、継代培養ヒト肺上皮細胞株Calu-3及びA549-hACE2でSARS-CoV-2の複製を阻害し、EC₅₀は薬剤添加72時間後及び48時間後でそれぞれ280nM及び115nMであった^{8), 9)}。

18.3 薬剤耐性

レムデシビル耐性のSARS-CoV-2出現に関する臨床データは得られていない。現在までに、*in vitro*でのSARS-CoV-2のレムデシビル耐性発現は検討されていない。げっ歯類CoVのマウス肝炎ウイルスを用いたレムデシビルの*in vitro*耐性解析では、RNA依存性RNAポリメラーゼで全てのCoVに保存された残基において、2カ所の変異（F476L及びV553L）が確認され、レムデシビルに対して5.6倍の感受性の低下を示した。この変異体は*in vitro*でウイルス複製能が低下した。同様の変異（F480L及びV557L）をSARS-CoVに導入したとき、培養細胞内でレムデシビルに対して6倍の感受性低下を示し、SARS-CoV感染マウスモデルにおいてウイルスの病原性が減弱した。

**18.4 動物モデルにおける治療効果

SARS-CoV-2接種12時間後のアカゲザルSARS-CoV-2感染モデルに、投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回を静脈内ポーラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系疾患の臨床徴候が改善し、肺病理像及び肺病変所見並びに肺ウイルスRNA量が減少した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

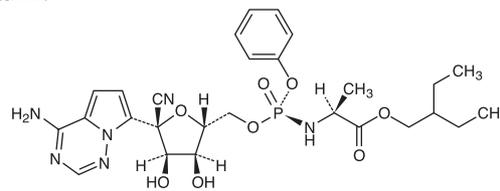
一般の名称: レムデシビル (Remdesivir)

化学名: 2-Ethylbutyl N-((S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altrionitril-6-O-yl]phenoxyphosphoryl)-L-alaninate

分子式: C₂₇H₄₅N₆O₈P

分子量: 602.58

化学構造式:



性状: 白色～微黄白色又は黄色の固体

溶解性: メタノール、テトラヒドロフランに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、酢酸イソプロピルに溶けにくい。

融点: 138°C

分配係数: log P=3.2

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。
- 21.3 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル

**23. 主要文献

- 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™)
- 2) 社内資料（レムデシビル治験薬概要書）
- 3) 社内資料（NIAID ACTT-1試験）

- 4) 社内資料 (GS-US-540-5773試験)
- 5) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020 ; 383 (19) : 1827-1837
- 6) 社内資料 (GS-US-540-5774試験)
- 7) Spinner CD, et al. JAMA 2020 ; 324 (11) : 1048-1057
- 8) Pruijssers AJ, et al. Cell Rep. 2020 ; 32 (3) : 107940
- 9) Xie X, et al. Nat Commun. 2020 ; 11 (1) : 5214

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイヤル 0120-506-295
FAX 03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

1.8. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

注意—特例承認医薬品

2021年9月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87625

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：12ヵ月

承認番号

販売開始

2021年 月

抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体

ソトロピマブ（遺伝子組換え）注

規制区分：

生物由来製品、

処方箋医薬品^{注)}

ゼビュディ点滴静注液 500mg

XEVUDY for Intravenous Injection

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者にその旨を説明し、文書による同意を得てから投与すること。

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼビュディ点滴静注液 500mg
有効成分	1 バイアル（8mL）中 ソトロピマブ（遺伝子組換え） 500mg ^{注)}
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。

3.2 製剤の性状

販売名	ゼビュディ点滴静注液 500mg
剤形・性状	無色～黄色又は褐色澄明の注射液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	0.8～1.2（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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]
- 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]
- 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、本剤投与の適切性を検討すること。

行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。

[18.2 参照]

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、ソトロピマブ（遺伝子組換え）として 500mg を単回点滴静注する。

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]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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。

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、 γ -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

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。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 0.2 μ 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 30 分かけて行うこと。

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〕

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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 1 に示す（外国人データ）。

表 1 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 _{max} (μ g/mL)	C ₂₈ ^{注1)} (μ g/mL)	AUC ₀₋₂₈ ^{注2)} (day \cdot μ g/mL)	t _{1/2} (day)
平均値 \pm 標準偏差	219 \pm 100	25.8 \pm 8.3	1529 \pm 147	49.3 \pm 7.3

各 9 例

注 1) 投与 28 日後の血清中濃度（C₂₈）：363 例

注 2) 8 例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (COMET-ICE 試験、214367 試験)

18歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、ソトロピマブ 500mg 又はプラセボを1時間かけて単回点滴静注した。主要評価項目は無作為化後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の割合とされた。中間解析（2021年3月4日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロピマブ群1%（3/291例）及びプラセボ群7%（21/292例）であり、調整相対リスク低下率は85%（97.24%信頼区間：44%，96%）であり、試験は早期有効中止された（ $p=0.002$ ）。また、最終解析（2021年4月27日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロピマブ群1%（6/528例）及びプラセボ群6%（30/529例）であり、調整相対リスク低下率は79%（95%信頼区間：50%，91%）であった（ $p<0.001$ ）。

表1 ITT 集団における主要評価項目の結果

		ソトロピマブ群	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 ^{注1)} 、 ^{注2)} (97.24%信頼区間) ^{注2)}	85% (44%, 96%)	
	p 値 ^{注3)}	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 ^{注1)} 、 ^{注2)} (95%信頼区間) ^{注2)}	79% (50%, 91%)	
	p 値	<0.001	

注1) $(1 - \text{ソトロピマブ群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100$

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 ($\gamma=1$) 型の Lan-DeMets の α 消費関数が用いられた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 主な選択・除外基準

選択基準	
1. SARS-CoV-2 陽性（組入れ前7日以内に採取された検体を用いた RT-PCR 検査、抗原検査等により確認）	
2. SARS-CoV-2 による感染症に合致する症状を有し、かつ、当該症状発症が組入れ前5日以内	
3. 酸素飽和度が94%以上（室内気）	
4. 次の SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 55歳以上 ・ 薬物治療を要する糖尿病 ・ 肥満 (BMI 30kg/m² 超) ・ 慢性腎障害 (eGFR が 60mL/分/1.73m² 未満)

	<ul style="list-style-type: none"> ・ うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類クラスⅡ以上) ・ 慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管炎、慢性閉塞性肺疾患又は労作時の呼吸困難を伴う肺気腫) ・ 中等症から重症の喘息 (症状コントロールのために吸入ステロイドを要する又は組入れ前1年以内に経口ステロイドが処方されている者)
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 入院中の患者、又は治験責任医師により組入れから24時間以内に入院を要する可能性が高い若しくは7日以内に死亡に至る可能性が高いと判断される患者 2. 重度の SARS-CoV-2 による感染症に一致する症状 (安静時の息切れ、呼吸窮迫、酸素投与を要すると定義) を有する患者 3. 重度の免疫不全状態の患者 4. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチンを無作為化前に接種した患者、又は治験薬投与後4週間以内に接種予定の患者

副作用発現頻度はソトロピマブ群で2%（8/523例）であった。その内訳は、発疹、皮膚反応、悪心、注入部位疼痛、疼痛、血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST 増加、血中 ALP 増加、 γ -GTP 増加、酸素飽和度低下、味覚不全、頭痛、不眠症でいずれも1%未満（各1/523例）であった。[5.1、7.参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ソトロピマブは、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。

18.2 *In vitro*における抗ウイルス活性

ソトロピマブは、SARS-CoV-2 (野生型 USA-WA1/2020 分離株) に対し、濃度依存的な中和作用を示した (EC50 の平均値: 100.1ng/mL)。また、懸念すべき変異株 (VOC) 及び注目すべき変異株 (VOI) のうち、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 及び AY.2 系統)、B.1.427 系統、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) 及び lambda 株 (C.37 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して中和活性を保持していることが示唆された (EC50 は野生型の 0.35~2.3 倍)。[5.3 参照]

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

抗体^{注)}濃度を漸増させて実施した *in vitro* 耐性選択試験において、モノクローナル抗体耐性変異として E340A が同定された。ソトロピ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、E340、P337 及び K356 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 EC50 は野生型の 5.13~297 倍超)。

注) ソトロピマブの 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

18.3.2 臨床試験成績 (2021年5月18日データカットオフ)

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ビマブ群の被験者 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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称 : ソトロビマブ (遺伝子組換え)

Sotrovimab (Genetical Recombination)

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。

分 子 式 : $C_{6492}H_{10060}N_{1744}O_{2038}S_{40}$ (糖鎖部分を含まない)

分 子 量 : 約 149,000

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

8mL [1 バイアル]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

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)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

1.8.2.2. 設定根拠

ソトロビマブはヒト IgG1 モノクローナル抗体である。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) のスパイクタンパク質のうち変異可能性の低いエピトープを標的としており、高い親和性で結合する（解離定数 $K_d=0.21$ nM）。この結合部位は、他の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のモノクローナル抗体の主要な標的である Receptor-binding motif (RBM) 外にある。高度に保存されたドメインに結合することでソトロビマブに耐性を示す変異の可能性は *in vitro* で低く、また SARS CoV-2 変異株に対するソトロビマブの活性が *in vitro* において維持されることが示されている。疾患進行リスクを有し、酸素療法を必要としない、外国人 COVID-19 患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を評価する国際共同第 II/III 相臨床試験（COMET-ICE 試験）の以下の成績に基づき、また安全性については様々な被験者集団に投与された試験及び／又は他のモノクローナル抗体と併用投与された試験で得られた安全性データも含め、本剤の効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）を設定した（詳細は 2.5.4. 及び 2.5.5. を参照）。

COMET-ICE 試験

COMET-ICE 試験は、疾患進行リスクを有する非入院患者を対象に、COVID-19 の早期治療としてのソトロビマブの安全性、忍容性、薬物動態（PK）、免疫原性及び有効性をプラセボと比較して評価する、第 II/III 相、無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験である。薬物治療を要する糖尿病、肥満〔治験実施計画書初版では Body mass index

(BMI) 30 kg/m^2 超、改訂 1 版では BMI 35 kg/m^2 超と規定〕、慢性腎臓病、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び中等度から重度の喘息のいずれか一つ以上のリスク因子を有する 18 歳以上のすべての成人、あるいは（これらに限定されない）55 歳以上の成人を含めた。本試験では、症状が発現してから 5 日以内で、ベースラインの室内気における酸素飽和度が 94% 以上であり、試験実施地域で有効性が認められている診断検査によって SARS-CoV-2 への感染が確認された被験者を組み入れた。

有効性について

- 主要目的が達成され、十分な有効性が確認されたことから事前に計画された中間解析時点で IDMC により被験者の組入れが中止された。ソトロビマブ 500 mg の単回投与の結果、軽度から中等度の COVID-19 患者において Day 29 までに疾患進行（何らかの疾患の急性期管理のための 24 時間超の入院又は原因を問わない死亡）が認められた被験者の割合は中間解析 1 の ITT 集団及び Day 29 解析の ITT 集団の両方で低下し、その効果はプラセボと比較して臨床的に重要かつ統計的に有意であった。調整済み相対リスク低下率は、中間解析 1 の ITT 集団で 85% ($p=0.002$)、Day 29 解析の ITT 集団で 79%

（名目上の $p<0.001$ ）であり、リスク低下率は中間解析 1 の ITT 集団及び Day 29 解析の ITT 集団で同程度であった。

- 主な副次評価項目の階層的統計解析で以下の結果が示された。
 - ソトロビマブ 500 mg 単回投与の結果、Day 29 までの何らかの疾患管理のための救急外来受診、疾患の急性期管理のための入院（期間を問わない）又は原因を問わない死亡のリスクに、プラセボと比較して臨床的に重要かつ統計学的に有意な低下が認められた。
 - ソトロビマブ 500 mg 単回投与の結果、Day 29 までの COVID-19 による重度又は生命を脅かす呼吸器症状への進行リスクに、プラセボと比較して臨床的に重要かつ統計学的に有意な低下が認められた。特に、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又は機械的人工呼吸を必要とした被験者はいなかった。
 - Day 29 までにプラセボ群の 2 例が死亡した。ソトロビマブ群で死亡は報告されなかった。
 - ウイルス学解析対象集団では、Day 8 におけるウイルス量のベースラインからの平均減少量は、プラセボ群と比較してソトロビマブ群で有意に大きかった。
 - FLU-PRO Plus 質問票の回答が完了した被験者では、Day 7 の FLU-PRO Plus の総スコアの平均減少量（AUC 0-7）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。
 - Day 21 までに症状緩和の持続を達成した確率は、ソトロビマブ群（41%）でプラセボ群（34%）と比較して統計学的に有意に高かった。

安全性について

- 全体的な安全性データは、主に COMET-ICE 試験 [安全性解析対象集団 1049 例（ソトロビマブ群 523 例）] で得られた結果であった。ソトロビマブが様々な被験者集団に投与された試験及び／又は他のモノクローナル抗体と併用投与された試験で得られた安全性データを補ってレビューした。
- ソトロビマブの安全性データ全体をレビューした結果、特定されたリスク（副作用）として過敏症反応が確認された。COMET-ICE 試験ではアナフィラキシーは報告されなかったが、ACTIV-3 試験では COVID-19 により入院していた被験者に重度の即時過敏症反応が 1 件報告された。本事象はアナフィラキシー反応の基準に該当した。
- COMET-ICE 試験で評価した安全性の結果を以下に示す。
 - 有害事象の発現割合は、ソトロビマブ群（22%、114/523 例）及びプラセボ群（23%、123/526 例）で同程度であった。
 - 重篤な有害事象の発現割合は、ソトロビマブ群（2%、11/523 例）と比較してプラセボ群（6%、32/526 例）で数値的に高く、ほとんどの重篤な有害事象が COVID-19 の疾患に関連してみられたものであると考えられた。
 - ソトロビマブ群で死亡は報告されなかった。プラセボ群では Day 29 より前に 2 例、Day 29 より後に 2 例の死亡が報告された。

- 注入に伴う反応の発現割合は両投与群で同程度 [ソトロビマブ群 1% (6/523 例)、プラセボ群 1% (6/526 例)] であった。
- 抗体依存性感染増強を示唆する事象は、腎臓/肺/心臓の有害事象をレビューした結果、確認されなかった。
- これまでに治験薬投与後の抗ソトロビマブ抗体の発現割合は低く、安全性及び有効性への影響は確認されていない。
- 肝機能異常の発現割合は両投与群ともに低く、ソトロビマブと肝毒性の関連を示す所見は認められていない。
- 臨床検査値及びバイタルサインの変化は被験者の疾患背景と一致しており、両投与群で同様であった。
- COMET-ICE 試験では、ソトロビマブを静脈内投与したときの良好なベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす安全性上の懸念は確認されなかった。また、ソトロビマブの忍容性は良好であった。全体的に、確認されたソトロビマブの安全性プロファイルは、確認された有効性を踏まえると、軽度から中等度の COVID-19 患者の治療薬としてソトロビマブの肯定的なベネフィット・リスクを裏付けるものであった。

また、（内因性及び外因性）民族的要因、及び COMET-ICE 試験と日本人レジストリデータの比較（患者背景及び転帰）に大きな違いが認められないことから、海外臨床成績を受け入れる際に考慮すべき民族的要因の影響は小さいと考えられた（詳細は 2.5.4.3.2.参照）。民族的要因の影響の検討結果は 2.5.4.3. に記載する。

なお、酸素療法を必要としない患者とは本邦の COVID-19 の重症度分類（参考文献）の軽症及び中等症 I の大部分（中等症 I は SpO₂ 93%超～96%未満、COMET-ICE 試験は SpO₂ 94%以上）に該当する。

参考文献

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き第 5.2 版

<https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf>. 2021:.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、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。

1.8.3.2. 設定根拠

成人について

投与後28日間にわたり、肺における濃度が中和作用を維持できる用量として、500mgの単回点滴静注が選択された（詳細は2.5.3.4.参照）。本剤500mgを単回点滴静注することにより得られた国際共同第II/III相臨床試験（COMET-ICE試験）の有効性及び安全性の成績（1.8.2.参照）に基づき、上記の用法・用量を設定した。詳細は、2.5.4.及び2.5.5.参照。なお、民族的要因の影響の検討結果は、2.5.4.3.に記載する。

12歳以上かつ体重40kg以上の小児について

小児における臨床投与データは得られていない。ヒトでの曝露量範囲は、COMET-ICE試験においてソトロビマブを投与された成人被験者（体重範囲：49～183kg）で評価された。モデル解析のアロメトリック式に基づき、小児（40～48kg）の体重での曝露量を予測した時の体重40kgの小児における曝露量（C_{max}及びAUC）の増加の程度は成人（48kg）と比べ120及び115%に相当する。この差は非臨床の無毒性量の曝露量が成人の曝露量を十分にカバーしていること（2.4.5参照）を踏まえると小さく、個体間変動程度の範囲であった。以上のことから、12歳以上かつ体重40kg以上の小児に対して成人と同じ用法・用量を設定することを妥当と判断した（2.5.3.5.2.参照）。

なお、本邦の12歳以上15歳未満の年齢層の患者では、治療法については成人とほぼ同様であり、体重及び身長も成人と大きく異ならないと考えられる[文部科学省, 2019]。アジア人における平均身長及び体重は低い傾向があるが、12歳以上15歳未満の小児の体重の下限として40kgの制限を設けることで曝露量への影響は制限されるため、海外と同様に安全性及び有効性を確保できると考えられる。そのため、海外と同様に12歳以上かつ40kg以上の下限を設けることで、成人と同様の投与量を推奨することは妥当であるとする。

参考文献

文部科学省. 学校保健統計調査—令和元年度（確定値）.

https://www.mext.go.jp/content/20200319-mxt_chousa01-20200319155353_1-3.pdf. 2019:.

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の企業中核データシート（CCDS）を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2.禁忌 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>2. 本剤の成分に対して重篤な過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避ける必要があることから設定した。</p>
<p>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、本剤投与の適切性を検討すること。 [18.2 参照]</p>	<p>5.1 本剤の有効性及び安全性が確認された国際共同第 II/III 相臨床試験（COMET-ICE 試験）における組入れ基準を踏まえて設定した。 5.2 他の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の臨床試験において認められているため設定した。 5.3 現時点で懸念すべき変異株及び注目すべき変異株に対して中和活性を保持していることが示唆されているものの、今後、本剤の中和活性が低下する可能性のある SARS-CoV-2 変異株が発現した場合を鑑み、SARS-CoV-2 変異株の流行状況と最新の知見に基づき、本剤投与の適切性を検討することが必要であると考えられたため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。症状発現から 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]</p>	<p>7.</p> <p>本剤の有効性及び安全性が確認された国際共同第 II/III 相臨床試験（COMET-ICE 試験）及び国際共同第 II 相臨床試験（COMET-PEAK 試験）における組入れ基準、並びに NIH のガイドライン及び本剤の米国 EUA における FACT SHEET の記載等を踏まえて総合的に判断し設定した。</p>
<p>8.重要な基本的注意</p> <p>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]</p>	<p>8.</p> <p>入院を必要とする中等度から重度の患者を対象とした海外第 III 相試験（ACTIV-3 試験）において、本剤との因果関係が否定できない重篤なアナフィラキシーが 1 例報告されていることを踏まえ、設定した。</p>
<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。本薬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。</p>	<p>9.5、9.6</p> <p>妊婦又は授乳中の患者は本剤の臨床試験から除外したことから設定した。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。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠														
<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</p> <p>9.8 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。</p>														
<p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="280 1465 1027 1850"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹、皮膚反応</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td>注入部位疼痛、疼痛</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST 増加、ALP 増加、γ-GTP 増加、酸素飽和度低下</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛、味覚不全</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>不眠症</td> </tr> </tbody> </table>		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、 γ -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	<p>11.1 COMET-ICE 試験において、本剤によるアナフィラキシー等の重篤な過敏症や infusion reaction は認められていないが、類薬で認められているため設定した。 なお、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、Grade4 の注入に伴う反応として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 1 件、息切れが 1 件報告されている。</p> <p>11.2 CCDS に基づきその他の副作用を設定した。また、本剤の COMET-ICE 試験の結果に基づき副作用発現頻度を算出した。</p>
	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、 γ -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														

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>14.適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.1.5 バイアルから8mL取り、点滴バッグへ添加すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.1.8 バイアルの残液は廃棄すること。</p>	<p>14.</p> <p>実施された臨床試験、CCDSを参考に本剤調製時及び投与時の注意事項を記載した。</p>
<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.2.3 点滴静注は室温で30分かけて行うこと。</p>	
<p>15 その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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]</p>	<p>15.1</p> <p>他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体の臨床試験において認められているため設定した。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

令和3年3月26日付薬生薬審発0326第1号により通知された。

JAN（日本名）：ソトロビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Sotrovimab (Genetical Recombination)

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 85 (WHO Drug Information, Vol. 35, No. 1, 2021) に sotrovimab として収載されている。