

電子化された添付文書改訂のお知らせ (第8版)

2023年2月
グラクソ・スミスクライン株式会社

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
ソトロビマブ(遺伝子組換え)注

ゼビュディ点滴静注液500mg XEVDY for Intravenous Injection

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、ゼビュディ点滴静注液500mgの電子添文を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

謹白

改訂内容

改訂後 (下線部：追記箇所、取消線：削除箇所)	改訂前
<p>18.2 <i>In vitro</i>における抗ウイルス活性 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た(Vero E6細胞：EC50及びEC90の平均値はそれぞれ100.1及び186.3ng/mLであった(Vero E6細胞))。</p> <p>SARS-CoV-2の変異株の臨床分離株を用いた試験において、alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、kappa株(B.1.617.1系統)及びdelta株(B.1.617.2系統)及びomicron株(B.1.1.529/BA.1及びBA.1.1系統)に対する中和活性のしても中和作用を示した(Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞：EC50は野生型の0.4~4.33.0倍であった(Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞))。EC90は野生型の0.6~4.6倍)。一方また、omicron株(B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4及びBA.5系統)及びXD系統に対する中和活性は低下することが示唆された(Vero E6-TMPRSS2細胞：EC50及びEC90の平均値はそれぞれ野生型の3.8、4.3、15.7、25.1、48.4、21.6及び35.1倍2.1倍であった(Vero E6-TMPRSS2細胞))。</p>	<p>18.2 <i>In vitro</i>における抗ウイルス活性 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た(Vero E6細胞：EC50及びEC90の平均値はそれぞれ100.1及び186.3ng/mL)。</p> <p>SARS-CoV-2の変異株の臨床分離株を用いた試験において、alpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、kappa株(B.1.617.1系統)、delta株(B.1.617.2系統)及びomicron株(B.1.1.529/BA.1及びBA.1.1系統)に対しても中和作用を示した(Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞：EC50は野生型の0.4~4.3倍、EC90は野生型の0.6~4.6倍)。一方、omicron株(B.1.1.529/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(Vero E6-TMPRSS2細胞：EC50及びEC90の平均値はそれぞれ野生型の15.7及び35.1倍)。</p>

[改訂理由]

1)以下に示すomicron株の亜系統及びdelta株とomicron株の組換え体に対する*in vitro*中和活性(臨床分離株を用いた試験)の試験成績が新たに得られましたので追記しました。

BA.2.12.1(25.1)、BA.4(48.4)、BA.5(21.6)、XD系統(2.1)、()内は野生株に対してのそれぞれのEC50の変化倍率

2)臨床分離株の中和活性については、EC50とEC90の変化倍率を併記していましたが、本項に記載する情報としてはEC50の変化倍率のみで十分であると判断し、今回の改訂でEC50の変化倍率のみを記載することとしました。

改訂内容

改訂後 (下線部：追記箇所、取消線：削除箇所)	改訂前
<p>18.2 <i>In vitro</i>における抗ウイルス活性(続き) また、alpha株 (B.1.1.7系統)、beta株 (B.1.351系統)、gamma株 (P.1系統)、delta株 (B.1.617.2、AY.1、AY.2及びAY.4.2系統)、epsilon株 (B.1.427及び系統、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)、lambda株 (C.37系統)及びmu株 (B.1.621系統)及びomicron株 (B.1.1.529/BA.1及びBA.1.1系統)にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対する中和活性を保持していた(Vero E6細胞：EC50は野生型の0.35～3.3<u>2.3</u>倍であった(Vero E6細胞)。一方また、omicron株 (B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4、<u>BA.4.6、及びBA.5、BF.7、BQ.1、BQ.1.1及びXBB.1</u>系統)にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対する中和活性は低下することが示唆された(Vero E6細胞：EC50はそれぞれ野生型の<u>2.7、3.3、16、16.6、8.3、10.0、7.3、21.3、57.9、及び22.6、74.2、28.5、94及び6.5</u>倍であった(Vero E6細胞)。[5.3 参照]</p>	<p>18.2 <i>In vitro</i>における抗ウイルス活性(続き) また、alpha株 (B.1.1.7系統)、beta株 (B.1.351系統)、gamma株 (P.1系統)、delta株 (B.1.617.2、AY.1、AY.2及びAY.4.2系統)、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)、lambda株 (C.37系統)、mu株 (B.1.621系統)及びomicron株 (B.1.1.529/BA.1及びBA.1.1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た(Vero E6細胞：EC50は野生型の0.35～3.3倍)。一方、omicron株 (B.1.1.529/BA.2、BA.2.12.1、BA.3、BA.4及びBA.5系統)にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対する中和活性は低下することが示唆された(Vero E6細胞：EC50はそれぞれ野生型の16、16.6、7.3、21.3及び22.6倍)。[5.3 参照]</p>

[改訂理由]

以下に示すomicron株の亜系統及び組換え体に対する*in vitro*中和活性(シュードタイプウイルスを用いた試験)の試験成績が新たに得られましたので追記しました。
 BA.2.75(8.3)、BA.2.75.2(10.0)、BA.4.6(57.9)、BF.7(74.2)、BQ.1(28.5)、BQ.1.1(94)、XBB.1(6.5)、()内は野生株に対してのそれぞれのEC50の変化倍率

改訂内容

改訂後 (下線部：追記箇所、取消線：削除箇所)	改訂前
<p>18.3 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<i>in vitro</i>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、<u>P337、E340、T345、P337及びK356及びL441</u>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<u>304</u>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に加え、<u>P337、E340及びK356</u>に変異を導入したシュードタイプウイルスの試験でも、<u>感受性の低下がみられた(中和活性のEC50はomicron株のBA.1又はBA.2系統の100倍超)</u>。 注)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</p>	<p>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<i>in vitro</i>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、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</p>

[改訂理由]

ソトロビマブのエピトープを構成するアミノ酸の変異が中和作用に及ぼす影響を検討した試験成績(エピトープを構成するアミノ酸に単一変異を導入した複数のシュードタイプウイルスを用いた試験)が新たに得られましたので追記しました。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1
<https://jp.gsk.com/ja-jp/>