

spesolimab (genetical recombination) (JAN)
スペソリマブ (遺伝子組換え)
 ヒト化抗ヒトIL-36レセプターモノクローナル抗体 399

基本添付文書 スベピゴ点滴静注2022年9月作成

製品 規制等: (生物) (処方) 《スベピゴ点滴静注450mg 2022.09.26 承認》

スベピゴ Spveigo 点滴静注450mg (日本バーリンガー)

(組成) [注射液]1バイアル(7.5mL)中450mg。pH: 5.2~5.8 浸透圧比: 1.1

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

(効能・効果) 膿疱性乾癬における急性症状の改善

(用法・用量) スペソリマブ(遺伝子組換え)として、1回900mgを点滴静注。なお、急性症状が持続する場合には、初回投与の1週間後に900mgを追加投与することができる

用法関連注意: 急性症状が持続する場合には初回投与の1週間後に追加投与することができるが、初回投与から2週間以内に治療反応が得られない場合には、治療計画を慎重に再考する

警告 ①本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用する。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始する(重要な基本的注意①②④、特定背景関連注意①②⑤、重大な副作用②、その他の注意②参照) ②重篤な感染症: ウイルス、細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する(禁忌①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②、重大な副作用②参照)

禁忌 ①重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある](警告②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②、重大な副作用②参照) ②活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある](重要な基本的注意②、特定背景関連注意①②参照) ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者(組成、重大な副作用②参照)

【重要な基本的注意】 ①本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意する。感染の徴候又は症状が現れた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する(警告①②、禁忌①、特定背景関連注意①②、重大な副作用②参照) ②投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査、適宜胸部CT検査を行い、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しない。本剤と並行してインターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を追加投与しない。また、投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する(警告①、禁忌②、特定背景関連注意①②参照) ③本剤治療中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種を行わない。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあげる ④臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意する(警告②、その他の注意②参照) **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者: 感染症が悪化するおそれがある(警告②、禁忌②、重要な基本的注意①、重大な副作用②参照) ③結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者 ④結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある(警告②、禁忌②、重要な基本的注意②参照) ⑤結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談する。次のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、

本剤を投与する(警告②、重要な基本的注意②参照) (1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 (2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 (3)インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 (4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者 ⑥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。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている ⑦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。本剤の乳汁中への移行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 ⑧小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**重篤な感染症**: (警告①②、禁忌①、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②参照) ③**重篤な過敏症**(5.7%): アナフィラキシー等の重篤な過敏症が現れることがある(禁忌②参照)

②その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	頻度不明
精神神経系			末梢性ニューロパチー
感染症及び寄生虫症		上気道感染	
皮膚及び皮下組織障害		癢痒症	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労		注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位熱感を含む)

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ②希釈前に目視による確認を行い、濁り、異物又は変色が認められる場合には使用しない ③生理食塩液100mL点滴バッグ又はボトルから15mLを抜き取る。本剤15mL(2バイアル分全量)を採取して点滴バッグ又はボトルへ緩徐に注入し、使用前に穏やかに混和する ④調製した希釈液は速やかに使用する ⑤薬剤投与時の注意 ⑥本剤は無菌、ピロジェンフリーで蛋白結合性の低い0.2 μ mインラインフィルターを通して90分かけて持続静注する。注入速度を遅くするか、一時的に注入を中止する場合は、注入時間(中止時間を含む)の合計が180分を超えないようにする ⑦他の薬剤と混合しない。また、同じ投与ラインを用いて他の薬剤と同時に投与しない ⑧本剤と他の薬剤を同一の投与ラインにより連続注入する場合には、本剤の投与前後に生理食塩液を輸液チューブ内に流して洗浄する **【その他の注意】** 臨床使用に基づく情報 ①中等度から重度の膿疱性乾癬(GPP)の急性症状が認められる成人患者を対象とした国際共同第II相試験(Effisayil-1)において、本剤が投与された50例中23例で投与後に抗薬物抗体(ADA)の発現が認められ、うち20例は中和抗体も陽性であった。ADA陽性例ではADA陰性例と比較して血漿中本薬濃度が低下する傾向が認められたが、ADAの発現による本剤の有効性及び安全性への影響は明らかではない ②国際共同第II相試験(Effisayil-1)で、本剤を少なくとも1回以上投与された膿疱性乾癬患者51例における悪性腫瘍の発現割合は2.0% [1/51例(皮膚有棘細胞癌)]であった(警告①、重要な基本的注意②参照) **【取扱い上の注意】** ①外箱開封後は遮光して保存する ②外箱のまま室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で保存し、24時間以内に使用する **【保存等】** 凍結を避け2~8℃で保存。有効期間: 36ヵ月 **【承認条件】** 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度: 単回投与 ②日本人健康成人: 日本人健康成人男性(各6例)に300mg、600mg及び1,200mgを単回静注時の血漿中濃度は、用量に比例して増加し、薬物動態は300mg~1,200mgの用量範囲で線形性を示した。消失半減期は約4~5週間。血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

	300mg	600mg	1,200mg
C _{max} (μ g/mL)	100 \pm 10.5	196 \pm 33.7	402 \pm 49.7
AUC _{∞} (day \cdot μ g/mL)	1,920 \pm 374	3,980 \pm 742 (5例)	7,150 \pm 1,240 (5例)
t _{max} [*] (day)	0.125	0.104	0.0833

2 スヘソ

	(0.0625-0.167)	(0.0625-0.167)	(0.0625-0.167)
t _{1/2} (day)	27.8±2.86	34.3±3.15 (5例)	30.2±7.10 (5例)

*：中央値(最小値-最大値)

①膿疱性乾癬患者：国際共同第Ⅱ相試験(Effisayil-1)において、日本人及び外国人膿疱性乾癬患者(32例)に900mgをDay 1又はDay 8に単回静注時の薬物動態パラメータは、AUC_{0-∞} 4,030±1,620日・μg/mL、AUC_{0-tz} 3,690±1,340日・μg/mL、t_{1/2} 20.2±9.27日、CL 0.269±0.141L/日、V_{ss} 7.33±2.29L ②代謝：本剤はペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国際共同第Ⅱ相二重盲検比較試験(Effisayil-1)：中等度から重度の膿疱性乾癬(GPP)の急性症状が認められる成人患者〔Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment(GPPGA)スコアが3(中等度)以上、新鮮な膿疱の存在、GPPGA膿疱サブスコアが2(軽度)以上、Body Surface Area(BSA)の5%以上に及ぶ紅斑に膿疱が存在〕を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施。GPP患者53例(うち日本人患者2例)に対する全身及び外用療法を中止し、本剤900mg(35例)又はプラセボ(18例)を2：1に無作為化し単回静注 ①本剤投与1週後に、主要評価項目であるGPPGAの膿疱サブスコアが0(肉眼で確認可能な膿疱なし)を達成した患者の割合(無作為化集団、EN^{※1}-NRI)は、本剤群で54.3%(19/35例)、プラセボ群で5.6%(1/18例)、プラセボとの差[95%CI]^{※2}は48.7%[21.5, 67.2](p値^{※3}=0.0004)。プラセボ群と比較して、本剤群で統計的に有意な差が認められた。初回投与の1週間後に急性症状が持続する場合には、本剤900mg(非盲検)の追加投与を受けることができ、追加投与を受けた本剤群12例のうち5例が追加投与から1週間後にGPPGAの膿疱サブスコア0を達成。^{※1}：「死亡」及び「救済治療」後の評価はnon-responderとされた。^{※2}：Chan及びZhang法(Biometrics 1999；55：1202-9)。^{※3}：Suissa-Shuster Z-pooled検定(J R Stat Soc Ser A Stat Soc 1985；148：317-27)、有意水準片側2.5%

②16週までに本剤群の48.6%(17/35例)に副作用が認められ、主な副作用は、膿疱性乾癬17.1%(6/35例)、末梢性浮腫5.7%(2/35例)及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応5.7%(2/35例) 【薬効薬理】①作用機序：本剤はヒトIL-36受容体(IL-36R)に結合する、ヒト化抗ヒトIL-36RモノクローナルIgG抗体である。IL-36Rに結合することにより、内因性のIL-36RリガンドであるIL-36α、β及びγのシグナル伝達を阻害し、IL-36Rリガンドによる炎症及び線維化シグナルを抑制すると考えられる ②in vitroにおけるヒトIL-36Rに対する阻害作用：in vitro試験でヒトIL-36Rに高い親和性で結合し、ヒト皮膚角化細胞、皮膚線維芽細胞においてIL-36で誘導されるNF-κBの活性化及びサイトカインの産生を阻害。また、IL-36で刺激した時のヒト末梢血単核球からのIFN-γ産生も阻害 ③in vivo皮膚炎症モデルに対する作用：in vivo試験において、マウスIL-36及びイミキモド刺激マウス皮膚炎症モデルに抗マウスIL-36R抗体を腹腔内投与時、皮膚の炎症及び炎症マーカーの発現を抑制

〔性状〕スペソリマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換え抗ヒトインターロイキン-36受容体モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒトIgG1に由来する。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖蛋白質(分子量：約149,000)

〔備考〕再審査期間中(2022年9月26日から8年)