

貯法：凍結を避けて2～8℃で
保存

有効期間：36カ月

承認番号	30400AMX00409000
販売開始	

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[※]

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

スペビゴ[®] 点滴静注450mg
Spevigo[®]450mg for I.V. Infusion



Boehringer
Ingelheim

® = 登録商標

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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こと。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こと。[8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]

1.2 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あらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][8.2、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。[3.1、11.1.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	スペビゴ点滴静注450mg		
有効成分	1バイアル7.5mL中： スペソリマブ(遺伝子組換え)450mg		
添加剤	1バイアル7.5mL中：		
	酢酸ナトリウム水和物	40.5mg	
	氷酢酸	2.4mg	
	精製白糖	386mg	
	L-アルギニン塩酸塩	39.5mg	
	ポリソルベート20	3.0mg	

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。

3.2 製剤の性状

販売名	スペビゴ点滴静注450mg		
剤形	注射剤(バイアル)		
性状	無色～微黄褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液		
pH	5.2～5.8		
浸透圧比	1.1		

4. 効能又は効果

膿疱性乾癬における急性症状の改善

6. 用法及び用量

通常、成人にはスペソリマブ(遺伝子組換え)として、1回900mgを点滴静注する。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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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こと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤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、本剤を投与しないこと。本剤投与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こと。また、本剤投与中は、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こと。[1.1、2.2、9.1.2参照]
- 8.3 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こと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけること。
- 8.4 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こと。[1.1、15.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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。[1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]
- 9.1.2 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
(1)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。[1.1、2.2、8.2参照]

(2) 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こと。以下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、本剤を投与すること。[1.1、8.2参照]

- ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- ・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
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

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。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。

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。

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 重篤な感染症

[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 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あらわれることがある。[2.3参照]

11.2 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		そう痒症	
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)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は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こと。

14.1.2 日局生理食塩液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こと。

14.1.3 調製した希釈液は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は無菌、ピロジェンフリーでタンパク結合性の低い0.2 μ mインラインフィルターを通して90分かけて持続的に静脈内注入する。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こと。

14.2.2 本剤は他の薬剤と混合しないこと。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こと。

14.2.3 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こと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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例で本剤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。¹⁾

15.1.2 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。[1.1、8.4参照]

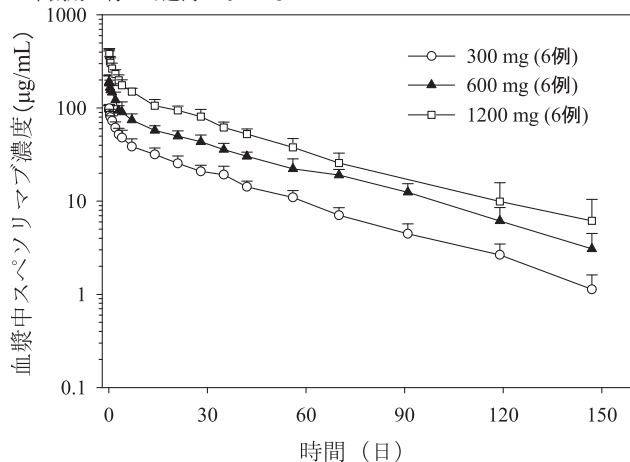
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(日本人健康成人)

日本人健康成人男性にスペソリマブ300mg、600mg及び1200mgを単回静脈内投与した時の血漿中濃度は、用量に比例して増加し、スペソリマブの薬物動態は300mg~1200mgの用量範囲で線形性を示した。消失半減期は約4~5週間であった。



注)1200mg群の投与後92日における血漿中濃度の平均値は、データ数が少なかったため算出されていない。

日本人健康成人男性にスペソリマブを単回静脈内投与後の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

日本人健康成人男性にスペソリマブを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	300mg 6例	600mg 6例	1200mg 6例
C _{max} [μ g/mL]	100 ± 10.5	196 ± 33.7	402 ± 49.7
AUC _{0-∞} [day · μ g/mL]	1920 ± 374	3980 ^{a)} ± 742	7150 ^{a)} ± 1240
t _{max} ^{b)} [day]	0.125 (0.0625-0.167)	0.104 (0.0625-0.167)	0.0833 (0.0625-0.167)
t _{1/2} [day]	27.8 ± 2.86	34.3 ^{a)} ± 3.15	30.2 ^{a)} ± 7.10

平均値±標準偏差

a) : 5例, b) : 中央値(最小値-最大値)

(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にスペソリマブ900mgをDay1又はDay8に単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータは下表の通りであった。

膿疱性乾癬患者(32例)にスペソリマブ900mgを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

AUC _{0-∞} [day · μ g/mL]	AUC ₀₋₁₂ [day · μ g/mL]	t _{1/2} [day]	CL [L/day]	V _{ss} [L]
4030 ± 1620	3690 ± 1340	20.2 ± 9.27	0.269 ± 0.141	7.33 ± 2.29

平均値±標準偏差

16.4 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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した。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脈内投与した。本剤投与1週後に、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は、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(表1参照)。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を達成した。16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)であった。¹⁾

表1 有効性の主要評価項目の成績(無作為化集団、EN[®]-NRI)

	本剤群	プラセボ群
Day8におけるGPPGAの膿疱サブスコア(0)達成率	54.3(19/35)	5.6(1/18)
プラセボとの差[95% CI] ^{b)} p値 ^{c)}	48.7[21.5, 67.2] 0.0004	

% (例数)

a)「死亡」及び「救済治療」後の評価はnon-responderとされた。

b)Chan及びZhang法(Biometrics 1999; 55: 1202-9)

c)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%

18. 薬効薬理

18.1 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。本剤は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-36 α 、 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。

18.2 *In vitro*におけるヒトIL-36Rに対する阻害作用

本剤は*in vitro*試験でヒトIL-36Rに高い親和性で結合し²⁾、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- κ Bの活性化及びサイトカインの産生を阻害した³⁾。また、IL-36で刺激した時のヒト末梢血単核球からのIFN- γ 産生も阻害した⁴⁾。

18.3 *In 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抗体を腹腔内に投与したとき、皮膚の炎症及び炎症マーカーの発現を抑制した⁵⁾⁻⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

スペソリマブ(遺伝子組換え)[Spesolimab(Genetical Recombination)]
[JAN]

本質

スペソリマブ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。スペソリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。スペソリマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 外箱のまま室温で保存する場合は、30°Cを超えない場所で保存し、24時間以内に使用すること。

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

7.5mL[2バイアル]

23. 主要文献

- 社内資料：中等度から重度の急性期症状が認められる膿疱性乾癬(汎発型)(GPP)患者を対象とした国際共同第Ⅱ相二重盲検比較試験(Effisayil-1)(2022年9月26日承認、CTD 2.7.6.3.2)
- 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vitro*、結合親和性)(2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vitro*、ヒト初代培養細胞に対する作用)(2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vitro*、ヒト末梢血単核球に対する作用)(2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*、マウスIL-36誘発性耳介腫脹モデルに対する作用)(2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*、マウスIL-36誘発性耳介腫脹モデルに対する作用)(2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*、マウスイミキモド誘発性耳介腫脹モデルに対する作用)(2022年9月26日承認、CTD 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9:00~18:00
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

