

2022 年 9 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87399

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

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）製剤スぺビゴ[®] 点滴静注 450mgSpevigo[®] 450mg for I.V. Infusion

®=登録商標

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品，劇薬 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 7.5mL 中：スペソリマブ（遺伝子組換え） 450mg
一般名	和名：スペソリマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Spesolimab（Genetical Recombination）（JAN）， spesolimab（INN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2022 年 9 月 26 日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：薬価基準未収載
販売開始年月	販売開始年月：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DI センター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2022 年 9 月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
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 を活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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販 売 名	4
2. 一 般 名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化 学 名 (命名法) 又は本質	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	35
2. 薬理作用	35

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	43
2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	45
4. 吸 収	46
5. 分 布	46
6. 代 謝	46
7. 排 泄	47
8. トランスポーターに関する情報	47
9. 透析等による除去率	47

10. 特定の背景を有する患者	47
11. その他	47

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	48
2. 禁忌内容とその理由	48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
5. 重要な基本的注意とその理由	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
7. 相互作用	51
8. 副作用	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	54
11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	55

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	56
2. 毒性試験	56

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	60
2. 有効期間	60
3. 包装状態での貯法	60
4. 取扱い上の注意	60
5. 患者向け資材	60
6. 同一成分・同効薬	60
7. 国際誕生年月日	60
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	60
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	60
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	60
11. 再審査期間	61
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	61
14. 保険給付上の注意	61

XI. 文 献

1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	62

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	64

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	65
2. その他の関連資料	65

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

膿疱性乾癬（GPP）は、広範囲に認められる無菌性膿疱と、高熱や倦怠感などの全身症状を伴う急性症状を呈する全身性炎症疾患である。急性症状の重症度は多岐にわたり、適切な初期治療がなされなかった場合、心不全や腎不全、敗血症などを引き起こし致命的な状態に進行することもある^{1,2)}。そのため、GPPの急性症状に対する治療においては、効果が速やかに発現し、膿疱や全身症状の改善効果が高くかつ忍容性が良好な薬剤が必要とされている。

近年の研究により、家族性のGPP患者では、ヒトインターロイキン-36受容体（IL-36R）の内因性アンタゴニストであるIL-36Raをコードする遺伝子（*IL-36RN*）の機能欠失型変異が認められており、病変部においてIL-36のシグナル伝達が亢進していることや、尋常性乾癬の皮膚病変と比較しGPPの皮膚病変ではIL-17よりIL-36が高発現していることなどが報告され、IL-36がGPPの病態の中心を担っていることが明らかとなってきた^{3,4)}。

スペビゴ®（一般名：スペソリマブ（遺伝子組換え））は、ベーリンガーインゲルハイム社が開発したインターロイキン-36受容体（IL-36R）を標的とする新しい作用機序のヒト化抗ヒトIL-36Rモノクローナル抗体製剤である。IL-36Rに結合することにより、GPPの病態生理に関与すると考えられているIL-36Rシグナル伝達を阻害する。

スペビゴ®の臨床開発は、海外において2015年より開始され、健康成人を対象とした第I相試験、急性期GPP患者を対象とした第I相試験、GPPGA*評価における中等度から重度の急性症状**が認められる患者を対象とした国際共同第II相試験（Effisayil™ 1試験）が実施された。これらの試験において、スペビゴ®単回静脈内投与によるGPPの急性症状に対する有効性が確認された。

本邦では、健康成人を対象とした国内第I相試験を実施した後、Effisayil™ 1試験に参加し、この試験を含む国内外の臨床試験結果をもとに製造販売承認申請を行い、「膿疱性乾癬における急性症状の改善」の適応で2022年9月に承認された。

*GPPGA：膿疱性乾癬に対する医師による全般的評価（Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment）

**Effisayil™ 1試験における治験薬投与基準

- GPPGA 合計スコア3（中等度）以上、及び
- 新たな膿疱の存在（膿疱の新規形成又は増悪）、及び
- GPPGA 膿疱サブスコア2（軽度）以上、及び
- 体表面積（BSA）の5%以上に及ぶ紅斑に膿疱を有する

2. 製品の治療学的特性

(1) スペビゴ®は、膿疱性乾癬（GPP）に関与するIL-36Rを標的としたヒト化抗ヒトIL-36Rモノクローナル抗体である。

(VI. 2. (1) 作用部位・作用機序の項参照)

(2) スペビゴ[®]は、GPPの急性症状が認められる患者を対象とした二重盲検無作為化比較試験において有効性が検証された初めての薬剤である。

- 1週時におけるGPPGA膿疱サブスコア0（肉眼的に膿疱が見えない）を達成した患者の割合は、スペビゴ[®]群54.3%（19/35例）、プラセボ群5.6%（1/18例）であり、プラセボ群に対するスペビゴ[®]群の優越性が検証された（リスク差48.7%, 95%CI:21.5-67.2, 片側p=0.0004, Suissa-Shuster Z-pooled 検定）。
- 1週時におけるGPPGA合計スコア0/1（消失又はほぼ消失）を達成した患者の割合は、スペビゴ[®]群42.9%（15/35例）、プラセボ群11.1%（2/18例）で、プラセボ群に対するスペビゴ[®]群の優越性が検証された（リスク差31.7%, 95%CI:2.2-52.7, 片側p=0.0118, Suissa-Shuster Z-pooled 検定）。
- 4週時におけるGPPASI*75を達成した患者の割合は、スペビゴ[®]群45.7%（16/35例）、プラセボ群11.1%（2/18例）で、有意差が認められました（片側p=0.0081, Suissa-Shuster Z-pooled 検定）。
- GPPGA膿疱サブスコア0達成率（肉眼的に膿疱が見えない）は、スペビゴ[®]群**では、8日目に61.8%（21例）、12週時において84.4%（27例）であった。

（V. 5. 臨床成績の項参照）

(3) 膿疱性乾癬における急性症状が認められる成人患者成人患者に対し、スペビゴ[®]1回900mgを点滴静注する。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。

（V. 3. 用法及び用量の項参照）

(4) 安全性

- 重大な副作用：重篤な感染症，重篤な過敏症（5.7%）
- 主な副作用：疲労，上気道感染，そう痒症

（VIII. 8. 副作用の項参照）

*GPPASI:汎発性膿疱性乾癬面積重症度指標（Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index）。

GPPASI 75は、GPPASIスコアがベースラインから75%以上改善したことを表す。

**8日目のスペビゴ[®]非盲検投与，又はスペビゴ[®]救援投与を実施した患者を含む。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	有	(「I. 概要に関する項目 6. RMP の概要」の項を参照すること)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド)
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

医薬品リスク管理計画：

本剤の「医薬品リスク管理計画」は PMDA ホームページに公表されている。

「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(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

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】
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 末梢性ニューロパチー 免疫原性 	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

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成と提供

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

スペビゴ[®]点滴静注 450mg

(2) 洋名

SPEVIGO[®] 450mg for I.V. Infusion

(3) 名称の由来

一般名の Spesolimab と Invigorating を掛け合わせた。Invigorating には爽快感、活力を与えるという意味があり、臨床試験で実証されたスペソリマブの治療効果により、膿疱性乾癬で苦しむ患者さんを不安から解放し、日々の生活への活力を与えることに貢献できるように、との思いを込めた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

スペソリマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Spesolimab (Genetical Recombination) (JAN)

spesolimab (INN)

(3) ステム

モノクローナル抗体：-mab

3. 構造式又は示性式

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 本で構成される糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₈₀H₉₉₈₈N₁₇₃₆O₂₀₁₂S₄₆ (タンパク質部分, 4 本鎖)

分子量：約 149,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (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

開発番号 : BI 655130

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～微黄褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

(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

該当資料なし

(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

pH：5.2～5.8

浸透圧：125～165 mOsmol/kg（水で2倍希釈した場合）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果	保存形態
長期保存試験	-40℃	36 カ月	規格内	ステンレス製容器
加速試験	5℃	12 カ月	規格内	
苛酷試験	25℃/60%R.H.	6 カ月	1 カ月で純度試験が規格外となった。	

測定項目：性状，浸透圧，pH，不均一性，純度試験，生物活性，定量法等

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー

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

剤形：水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.2～5.8

浸透圧：270～350 mOsmol/kg

浸透圧比：1.1

(5) その他

バイアル内圧は常圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

本剤は調製時の損失を考慮して過量充填されており、実充填量は 1 バイアル中 8mL である。
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。

(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

製造工程由来不純物

目的物質由来不純物

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/ 光照射量	結果	保存形態
長期保存試験		5°C	24 カ月	規格内	ガラス バイアル + ゴム栓 + クランプ キャップ
加速試験		25°C/ 60%R.H.	12 カ月	3 カ月で純度試験が規格外となった。1 カ月までは規格内であった。	
苛酷試験	温度	40°C/ 75%R.H.	6 カ月	0.5 カ月で純度試験が規格外となった。	
	光	キセノン ランプ (20°C)	120 万 lx·h 以上 200W·h/m ² 以上	不均一性, 純度試験及び力価が規格外となった。	

測定項目：性状, 浸透圧, pH, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 不均一性, 純度試験, 生物活性, 定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤の調製方法や注意事項は「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

希釈液の安定性

本剤を生理食塩液に加えて希釈し, スペソリマブ濃度が 3 mg/mL 及び 12 mg/mL となる液を調製し, 各液を 5°C で 24 時間又は 30°C で 24 時間保存後に, 3 時間かけてインラインフィルターを通して点滴投与とされることを模擬した安定性試験を実施した。

濃度	保存条件	点滴時間	結果
3 mg/mL	5°C, 24 時間	3 時間	規格内
	30°C, 24 時間	3 時間	規格内
12 mg/mL	5°C, 24 時間	3 時間	規格内
	30°C, 24 時間	3 時間	希釈液調製時に目視検出されたタンパク質性の粒子はインラインフィルターで除去された。

測定項目：性状, 浸透圧, pH, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 不均一性, 純度試験, 生物活性, 定量法

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

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

7.5 mL[2 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

クリンプキャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

4. 効能又は効果

膿疱性乾癬における急性症状の改善

(解説)

国際共同第 II 相臨床試験 (1368-0013 試験) では、中等度から重度の急性期症状がみられる膿疱性乾癬 (汎発型) (GPP) 患者 53 例を 2 : 1 の比率で本剤群 (35 例) とプラセボ群 (18 例) にランダム化割付けし、53 例全員に治験薬を投与した。日本人被験者は 2 例 (本剤群及びプラセボ群各 1 例) であった。

主要評価項目は、Week 1 での汎発性膿疱性乾癬の医師総合評価 (GPPGA) 膿疱形成サブスコア 0 (膿疱なし) の達成とした。

事前の定義された基準 (GPPGA の合計スコアが 3 以上で GPPGA 膿疱形成サブスコアが 2 以上) に基づき Day 8 に非盲検の本剤 900mg の静脈内投与を受けることができた。

その結果、本剤 900mg の単回静脈内投与を受けた被験者では、Week 1 に GPPGA 膿疱サブスコア 0 を達成した被験者の割合 (19/35 例 [54.3%]) がプラセボ群 (1/18 例 [5.6%]) と比べて有意に高く、リスク差は 48.7% (片側 $p=0.0004$) であることが示され、本剤の投与は、プラセボと比較して、投与後 1 週時の膿疱及び皮膚症状の消失における有意な関連が示された。また、日本人被験者については、主要評価項目である Week 1 時の GPPGA 膿疱サブスコア 0 は本剤群の被験者 (1 例) は達成し、プラセボ群の被験者 (1 例) では達成されなかった。

主要評価項目で観察された本剤単回投与の有効性は、プラセボ群にランダム化割付けされ、Day 8 に本剤の非盲検投与を受けた被験者で得られた結果でも確認された。本剤の非盲検投与を受けたプラセボ群の 15 例のうち 11 例 (73.3%) が膿疱の消失を達成した。また、本剤群にランダム化割付けされ、本剤の静脈内投与を最大 2 回 (Day 1 のみ、Day 1 及び Day 8) 受けた被験者 35 例のうち、21 例 (60.0%) が膿疱消失を Week 12 までに達成した。

以上より、GPP の急性期症状に対して本剤の高い有効性が示されたことから、本剤の効能又は効果を「膿疱性乾癬における急性症状の改善」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

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。

(解説)

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、膿疱性乾癬（汎発型）（GPP）の急性期症状に対する国際共同第 II 相臨床試験（1368-0013 試験）の結果に基づき設定した。

1368-0013 試験の投与量は、健康成人を対象とした第 I 相試験や GPP 患者を対象とした第 I 相試験（1368-0011 試験）で得られた知見によって設定された。1368-0011 試験において、10mg/kg の用量が選択され、中等度の GPP 患者（N=7）において安全かつ良好な忍容性が示され、重度及び重篤な有害事象は認められなかった。また、すべての被験者が本剤に対して良好な反応を示した。さらに、1368-0013 試験では、体重が 70kg を超える患者をリクルートする柔軟性を確保するため、固定用量で 900mg 静脈内投与を選択することが妥当であると考えられ、これは 1368-0011 試験の平均投与量（628.9mg 静脈内投与）よりも高かった。

急性期 GPP の疾患の重篤性を考慮すると早期の治療が必要となることから、プラセボに無作為に割り付けられた患者のみならず、本剤に無作為に割り付けられた患者であっても、急性期 GPP の症状が継続している場合（治験実施計画書で定義された基準を満たす場合）には、1368-0013 試験では Day 8 に本剤 900mg を追加で静脈内投与するオプションを設けることが必要であると考えられた。本剤 900mg を静脈内投与した後、1 週間後に 2 回目の投与を行う（効果不十分な場合）投与レジメンは、第 I 相試験（1368-0002）で確認された安全性の範囲内である（最大 20mg/kg を毎週複数回投与）。

1368-0013 試験では、本剤群に無作為化された 35 例のうち 23 例は 2 回目の本剤投与を必要とせず、12 例は 2 回目の本剤投与を必要とした。1 回の投与のみで十分な有効性を示す被験者がいる一方で、1 回の投与のみでは効果不十分であったため Day 8 に 2 回目の本剤投与を必要とした被験者も存在したが、これらの被験者においても、有効性が認められた。

また、1368-0013 試験では、Week 1 までに有害事象又は重篤な有害事象を発現した被験者の割合は本剤群とプラセボ群で同様であった。日本人被験者は 2 例と少数であるものの、本試験の全体（53 例）の安全性プロファイルと比較して臨床的に問題となる安全性の所見はみられなかった。健康成人を対象とした第 I 相試験（外国人：1368-0001 試験及び 1368-0002 試験、日本人：1368-0009 試験）で薬物動態に対する民族差の影響はみられなかった。1368-0013 試験のデータを含む母集団薬物動態解析が実施され、GPP 患者でも、薬物動態に対する民族差の影響がないことも示唆された。

以上より、1368-0013 試験において初回投与された本剤 900mg が最も適した臨床用量であり、また、Day 8 における改善が不十分な場合は 2 回目の投与が可能であると考え、本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。

注）本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

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

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。

(解説)

本剤の特性である急性期の治療を考慮し、類薬での記載状況を参考に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 評価資料一覧

フェーズ 試験番号	試験デザイン	対象 被験者数 (日本人)	目的	用法・用量 投与期間
第 I 相試験 1368-0001 (海外)	単盲検, 部分的ランダム化, 用量群内プラセボ対照	健康成人 78	薬物動態 安全性 薬力学	静脈内単回投与 スペソリマブ : 0.001, 0.003, 0.010, 0.030, 0.100, 0.300, 1, 3, 6, 10mg/kg プラセボ
第 I 相試験 1368-0002 (海外)	並行群間比較, 二重盲検 (反復投与) 又は単盲検 (単回投与), 部分的ランダム化, 用量群内プラセボ対照	健康成人 40	薬物動態 安全性 薬力学	静脈内投与 反復投与パート : 4 週間 (週 1 回) スペソリマブ : 3, 6, 10, 20mg/kg プラセボ 単回投与パート (単回投与) スペソリマブ : 20mg/kg プラセボ
第 I 相試験 1368-0009 (海外 (韓国))	二重盲検, ランダム化, 用量群内プラセボ対照	日本人健康成 32 (32)	薬物動態 安全性	静脈内単回投与 スペソリマブ : 300, 600, 1200mg プラセボ 皮下単回投与 スペソリマブ : 300mg プラセボ
第 I 相試験 1368-0011 (国際共同)	非盲検	GPP 患者 7	有効性 安全性 薬物動態 ファーマコ ゲノミクス	静脈内単回投与 スペソリマブ : 10mg/kg
第 II 相試験 1368-0013 (国際共同) Effisayil-1	二重盲検, ランダム化, プラセボ対照	GPP 患者 53 (2)	有効性 安全性	静脈内単回投与 (条件を満たした場合, 非 盲検投与, 救援投与を追加 できた) スペソリマブ : 900mg プラセボ

(承認時資料 : 2022 年 9 月)

2) 参考資料一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象 被験者数 (日本人)	目的	投与期間
第 I 相試験 1368-0003 (海外)	非盲検, 並行群間比較, 用量漸増, マッチドペアデザイン	健康成人 36	薬物動態 安全性	皮下单回投与 スペソリマブ : 150, 300mg 静脈内単回投与 スペソリマブ : 300mg
第 I 相試験 1368-0029 (海外)	非盲検, マッチドグループデザイン	健康成人 48	薬物動態 安全性	皮下单回投与 (腹部, 左右の腹部, 大腿部) スペソリマブ : 300mg 皮下单回投与 (左右の腹部) スペソリマブ : 600mg
第 I 相試験 1368-0043 (海外(中国))	非盲検	中国人健康成人 50	薬物動態 安全性	静脈内単回投与 スペソリマブ : 450, 900, 1200mg 皮下单回投与 スペソリマブ : 300, 600mg
第 II 相試験 1368-0027 (国際共同) Effisayil-2	二重盲検, ランダム化, プラセボ対照	GPP 患者 6	用量設定 有効性 安全性	皮下投与 スペソリマブ : 600, 300mg q4W スペソリマブ : 600, 300mg q12W スペソリマブ : 300, 150mg q12W プラセボ 静脈内投与 スペソリマブ : 900mg
第 II 相試験 1368-0025 (国際共同) Effisayil-ON	長期投与 1368-0013 試験及び 1368-0027 試験からの移行	GPP 患者 39	有効性 安全性	皮下投与 スペソリマブ : 300mg q6W 又は q12W 静脈内投与 スペソリマブ : 900mg
第 IIa 相試験 1368-0004 (海外)	非盲検	UC 患者 8	薬効薬理 安全性 作用機序	静脈内投与, 12 週間 (4 週毎) スペソリマブ : 1200mg
第 II/III 相試験 1368-0005 (国際共同)	二重盲検, ランダム化, プラセボ対照	UC 患者 98	有効性 安全性	静脈内投与 スペソリマブ : 300, 450, 1200mg プラセボ 単回投与 (300mg 群) 又は 12 週間 (4 週毎)
第 IIa 相試験 1368-0010 (海外)	二重盲検, ランダム化, プラセボ対照	UC 患者 22	有効性 安全性	静脈内投与 12 週間 (4 週毎) スペソリマブ : 1200mg プラセボ

q4w : 4 週間に 1 回, q6w : 6 週間に 1 回, q12w : 12 週間に 1 回, UC : 活動性潰瘍性大腸炎, GPP : 膿疱性乾癬 (汎発型)

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象 被験者数 (日本人)	目的	投与期間
第 IIa 相試験 1368-0015 (海外)	二重盲検, ランダム化, プラセボ対照	PPP 患者 59	有効性 安全性 薬物動態 ファーマコ ゲノミクス	静脈内投与 12 週間 (4 週毎) スペソリマブ : 900, 300mg プラセボ
第 IIb 相試験 1368-0016 (国際共同)	二重盲検, ランダム化, プラセボ対照	PPP 患者 152	用量設定 有効性 安全性	皮下投与 52 週間 負荷用量 (週 1 回), 維持療 法 (4 週毎又は 8 週毎) スペソリマブ : 600, 300mg プラセボ
第 II 相試験 1368-0017 (国際共同)	長期投与, 1368-0004 試験及び 1368-0005 試験からの 移行	UC 患者 68	長期安全性 有効性	静脈内投与 スペソリマブ : 1200mg q4W 皮下投与 スペソリマブ : 300mg q12W 最長 336 週間
第 IIa 相試験 1368-0032 (国際共同)	二重盲検, ランダム化, プラセボ対照	AD 患者 51	有効性 安全性	静脈内投与, 16 週間 + 16 週間 スペソリマブ : 600mg プラセボ

PPP : 掌蹠膿疱症, AD : アトピー性皮膚炎

(承認時資料 : 2022 年 9 月)

注) 本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

(2) 臨床薬理試験

- 1) 健康成人男性 (78 例) を対象とした単回漸増静脈内投与試験 (1368-0001 試験) (外国人データ)⁵⁾ 健康成人男性を対象に、スペソリマブを 0.001mg/kg, 0.003mg/kg, 0.010mg/kg, 0.030mg/kg, 0.100mg/kg, 0.300mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

治験薬投与下で、治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象(主要評価項目)は、78 例中 11 例 (14.1%) に発現した(スペソリマブ: 8/58 例 [13.8%], プラセボ: 3/20 例 [15.0%])。最もよくみられた因果関係ありの有害事象は頭痛であった(スペソリマブ: 5/58 例 [8.6%], プラセボ: 2/20 例 [10.0%])。悪心は、スペソリマブ群では 58 例中 2 例 (3.4%) に発現し、プラセボ群では報告されなかった。投与群間で、治験薬投与下での因果関係ありの有害事象の発現割合に違いはなく、用量依存性は認められなかった。重篤な有害事象の発現はなかった。

安全性に関する臨床検査、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図 (ECG) には問題となる変化は認められなかった。局所忍容性の評価では、計 5 例の被験者に所見が認められたが(治験薬投与前の所見 1 件を含む)、用量との関連は認められなかった。また、QT 及び QTcF 間隔、心拍数 (HR)、PR 間隔、QRS 複合については、いずれの被験者にも特記すべき所見はなかった。健康成人男性被験者において、10mg/kg までの用量でスペソリマブを単回静脈内投与したとき、安全性と良好な忍容性が示された。

スペソリマブの曝露量 (AUC_{0-tz} 及び C_{max}) は、0.010~0.300 mg/kg の用量範囲では用量比を超えて増加し、0.300~10 mg/kg の用量範囲では用量にほぼ比例して増加した。低用量域 (0.010~0.300 mg/kg) では、標的介在性の薬物消失 (TMDD) に基づく動態と一致した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

- 2) 健康成人男性（40例）を対象とした反復漸増静脈内投与試験（1368-0002試験）（外国人データ）⁶⁾ 健康成人男性を対象に、スペソリマブを 3mg/kg, 6mg/kg, 及び 10mg/kg の用量で反復漸増静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討し、20mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討した。
- 治験薬と因果関係ありの有害事象の発現割合及び程度は、20 mg/kg 反復投与群で他の群より高い傾向がみられ、それは主に頭痛に起因していた。重篤な有害事象は報告されなかった。用量依存性の有害事象はみられず、安全性に関する臨床検査、バイタルサイン、及び ECG には、問題となる変化は認められなかった。局所忍容性に関する所見を示した被験者の割合に投与群間で大きな違いはなく、用量依存性は認められなかった。局所忍容性に関して問題は認められなかった。健康成人男性において、3mg/kg, 6mg/kg, 及び 10mg/kg のスペソリマブ反復静脈内投与、並びに 20mg/kg のスペソリマブ単回及び反復静脈内投与は、安全かつ良好な忍容性を示した。
- スペソリマブの曝露量は、検討した 3~20 mg/kg の用量範囲では、用量にほぼ比例して増加した。4 週間の投与では、いずれの用量群も定常状態に達しなかった。蓄積係数はすべての用量群で同様であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

(3) 用量反応探索試験

国内第 I 相試験 (1368-0009 試験) ⁷⁾

目的	健康日本人男性被験者を対象として、スペソリマブの単回漸増静脈内投与時及び単回皮下投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。																												
試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照 (用量群内)																												
対象	健康日本人男性 32 例																												
主な選択基準	年齢が 20~45 歳、体格指数 (BMI) が 18.5~25.0kg/m ² の健康日本人男性被験者																												
投与方法	スペソリマブ 300mg, 600mg, 1200mg 又はプラセボを点滴静注, スペソリマブ 300mg 又はプラセボを皮下注で単回投与した。フォローアップ期間は、その後 148 日間であった。																												
主要評価項目	治験薬と因果関係ありの有害事象を発現した被験者の数 (%)																												
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈内投与群 AUC_{0-∞}, C_{max}, CL, 及び V_{ss} ・ 皮下投与群 AUC_{0-∞} 及び C_{max} 																												
その他の評価項目	有害事象 (身体検査で認められた臨床的に問題となる所見を含む), 安全性に関する臨床検査, 12 誘導心電図 (ECG), 連続 ECG モニタリング, 及びバイタルサイン (血圧, 脈拍数)																												
解析方法	すべての評価項目について記述統計量を算出した。スペソリマブの用量比例性は、回帰モデルを用いて検討し、傾きの 95%信頼区間 (CI) を算出した。																												
結果 (臨床薬理)	<p>単回静脈内投与後のスペソリマブの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-∞}) は、300~1200mg の用量範囲において、用量に比例して増加した。</p> <p>300mg のスペソリマブ皮下投与後の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、300mg 静脈内投与後の C_{max} 及び AUC_{0-∞} のそれぞれ 32.3% 及び 73.5% であった。</p> <p style="text-align: center;">薬物動態パラメータ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>AUC_{0-∞} [day · µg/mL] gMean (gCV%)</th> <th>C_{max} [µg/mL] gMean (gCV%)</th> <th>CL [L/day] gMean (gCV%)</th> <th>V_{ss} [L] gMean (gCV%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>300mg i.v. (N=6)</td> <td>1890 (19.9)</td> <td>99.7 (10.4)</td> <td>0.159 (19.9)</td> <td>6.19 (18.1)</td> </tr> <tr> <td>600mg i.v. (N=6)</td> <td>3930^a (18.4)</td> <td>193 (17.9)</td> <td>0.153^a (18.4)</td> <td>6.97^a (11.9)</td> </tr> <tr> <td>1200mg i.v. (N=6)</td> <td>7060^a (18.0)</td> <td>400 (12.9)</td> <td>0.170^a (18.0)</td> <td>6.60^a (11.6)</td> </tr> <tr> <td>300mg s.c. (N=6)</td> <td>1390 (24.8)</td> <td>32.2 (21.8)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a N = 5, i.v. = intravenous, s.c. = subcutaneous</p>					AUC _{0-∞} [day · µg/mL] gMean (gCV%)	C _{max} [µg/mL] gMean (gCV%)	CL [L/day] gMean (gCV%)	V _{ss} [L] gMean (gCV%)	300mg i.v. (N=6)	1890 (19.9)	99.7 (10.4)	0.159 (19.9)	6.19 (18.1)	600mg i.v. (N=6)	3930 ^a (18.4)	193 (17.9)	0.153 ^a (18.4)	6.97 ^a (11.9)	1200mg i.v. (N=6)	7060 ^a (18.0)	400 (12.9)	0.170 ^a (18.0)	6.60 ^a (11.6)	300mg s.c. (N=6)	1390 (24.8)	32.2 (21.8)	-	-
	AUC _{0-∞} [day · µg/mL] gMean (gCV%)	C _{max} [µg/mL] gMean (gCV%)	CL [L/day] gMean (gCV%)	V _{ss} [L] gMean (gCV%)																									
300mg i.v. (N=6)	1890 (19.9)	99.7 (10.4)	0.159 (19.9)	6.19 (18.1)																									
600mg i.v. (N=6)	3930 ^a (18.4)	193 (17.9)	0.153 ^a (18.4)	6.97 ^a (11.9)																									
1200mg i.v. (N=6)	7060 ^a (18.0)	400 (12.9)	0.170 ^a (18.0)	6.60 ^a (11.6)																									
300mg s.c. (N=6)	1390 (24.8)	32.2 (21.8)	-	-																									

<p>結果 (安全性)</p>	<p>有害事象：全体では、32例中5例(15.6%)の被験者が治験期間中に少なくとも1件の有害事象を発現した。スペソリマブの300mg, 600mg, 及び1200mg 静脈内投与群では、各群1例(16.7%)に有害事象が発現した。スペソリマブの300mg皮下投与群では、いずれの被験者にも有害事象は発現しなかった。有害事象の発現割合は、スペソリマブ投与被験者では全体で12.5%(3/24例)であったのに対し、プラセボ投与被験者では25%(2/8例)であった。</p> <p>治験担当医師により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象はなかった。また、1件(中等度)を除くすべての有害事象は軽度であり、重度の事象の発現はなかった。有害事象の内訳は、器官別大分類で、スペソリマブ投与被験者では「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、及び「筋骨格系および結合組織障害」であり、プラセボ投与被験者では「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。</p> <p>重篤な有害事象は報告されなかった。</p> <p>安全性の検査項目：安全性に関する臨床検査値の評価では、治験薬投与下で臨床的に問題となる所見は認められなかった。スペソリマブが投与された4つの投与群の各1~2例にクレアチンキナーゼの上昇が認められたが、これらは、治験担当医師により臨床的に問題となると判断されず、有害事象として報告されなかった。</p> <p>バイタルサイン：要約統計量の推移から、スペソリマブ投与後に、収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数の系統的な変化は示唆されなかった。</p>
<p>結果 (まとめ)</p>	<p>健康日本人男性被験者24例を対象に、スペソリマブ300mg, 600mg, 及び1200mgを単回静脈内投与、又は300mgを単回皮下投与した結果、安全性と忍容性が確認された。また、本試験では、全体的に有害事象の発現割合は低く、治験薬投与下で臨床的に問題となる有害事象の発現は認められなかった。</p> <p>静脈内投与後のスペソリマブの曝露量は、検討した300~1200mgまでの用量範囲において、用量に比例して増加した。300mgを皮下投与したときのスペソリマブの相対的バイオアベイラビリティは73.5%であった。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第 I 相試験 (1368-0011 試験) ⁸⁾

目的	活動期 GPP 患者を対象としたスペソリマブ単回静脈内投与の安全性, 忍容性, 薬物動態, ファーマコゲノミクス, 及び有効性を検討する。
試験デザイン	非盲検, 単群試験
対象	活動期 GPP 患者 7 例
主な選択基準	18 歳 (日本では 20 歳) ~75 歳の男女であり, (i) GPP 既往の記録があり, 発熱, 無力症, 筋肉痛, C 反応性蛋白 (CRP) 増加, 又は, 末梢血好中球増加を伴う白血球増加が認められたことがある (IL36RN の有無は問わない), (ii) 紅斑及び膿疱が体表面積 (BSA) の 10% 以上に及ぶ GPP の急性期症状がみられる, (iii) GPPGA スコアが中等度以上の患者。スクリーニング時点で, レチノイド及び/又はメトトレキサートによる安定した維持療法を 4 週間以上受けているか, 又は維持療法を全く受けていないことを条件とした。すべての患者は, 試験期間中, 有効な避妊法を使用しなければならなかった。
投与方法	スペソリマブ 10 mg/kg の単回点滴静注, その後 140 日 (20 週) 間のフォローアップ。
主要評価項目	治験薬と因果関係ありの有害事象を発現した患者の数 (%)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> Week2 での Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index (GPPASI) 合計スコアのベースラインからの変化率 (%) Week2 での GPPGA 合計スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) である患者の割合 Week2 での Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) スコアのベースラインからの変化量 Week2 での疼痛視覚アナログ尺度 (VAS) スコアのベースラインからの変化量 AUC_{0-∞} 及び C_{max}
解析方法	安全性, 薬物動態, 及び有効性の評価項目について記述統計量を用いて解析した。正式な仮説検定は計画されず, 実施されなかった。中間解析は, Week4 の時点での有効性及び安全性データについて計画され, 実施された。
結果 (有効性)	<p>すべての有効性の副次評価項目について, 投与後 2 週の時点で治療効果が示唆された。</p> <ul style="list-style-type: none"> Week 2 での GPPASI 合計スコアのベースラインからの減少率の平均値は, 最大解析対象集団 (FAS) で 73.2%, 治験実施計画書適合集団 (PPS) で 73.9% であり, 投与後 2 週の時点で疾患の症状が顕著に改善したことが示された。 Week 2 での GPPGA 合計スコアが 0 又は 1 であった患者の割合は, FAS では 7 例中 5 例 (71.4%), PPS では 6 例中 4 例 (66.7%) であり, 60~70% の患者が GPPGA の評価で「消失」又は「ほぼ消失」に達していることが示された。 Week 2 での FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の平均値は, FAS で 12.3 (標準偏差 10.1), PPS で 12.5 (標準偏差 11.0) であり, 投与後 2 週の時点で臨床的に意味のある疲労の改善が認められた。 Week 2 での疼痛 VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値は, FAS で -45.9 (標準偏差 32.3), PPS で -50.2 (標準偏差 33.1) であり, 投与後 2 週の時点で臨床的に意味のある疼痛の減少が認められた。
結果 (臨床薬理)	AUC _{0-∞} を指標としたスペソリマブの曝露量は 1330~3910 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ の範囲であり (幾何平均値 [gMean] 2350 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$), ある程度のばらつきが認められた (幾何変動係数 [gCV] % 41.1%)。一方, C _{max} は 166~228 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で一貫しており (gMean 203 $\mu\text{g}/\text{mL}$), ばらつきは小さかった (gCV% 11.1%)。

結果 (安全性)	<p>7例の患者全員が、治験薬投与下で少なくとも1件の有害事象を発現した。治験薬と因果関係ありと評価された有害事象(主要評価項目)は、7例中4例(57.1%)に発現した。治験薬投与下で発現したすべての有害事象は、程度が軽度又は中等度であり、重度の事象は発現しなかった。すべての事象は観察期間終了時までには消失、又は十分なフォローアップが行われた。</p> <p>最もよくみられた有害事象は、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であり、それぞれ4例に認められた。基本語で最もよくみられた有害事象は、関節痛(3例)であり、次いで、上気道感染、悪寒、末梢性浮腫、好酸球増加症、及び湿疹が各2例に発現し、その他の基本語はすべて各1例の発現であった。また、1例の患者に軽度の注入に伴う反応が認められた(注入部位に局所的な熱感を感じた)が、無処置で消失した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。</p> <p>重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象は報告されなかった。有害事象により治験を中止した患者はいなかった。</p>
結果 (まとめ)	<p>GPPの急性期症状を呈した7例のGPP患者において、スペソリマブは安全で、良好な忍容性を示した。これらの患者は、スペソリマブを10 mg/kgの用量で単回静脈内投与され、投与後140日間の残存効果期間の間フォローアップされた。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象(主要評価項目)は、7例中4例に発現した。治験薬投与下で、重度の有害事象や重篤な有害事象は報告されず、すべての患者が観察期間終了時までには回復したか、又は十分なフォローアップが行われた。</p> <p>有効性の副次評価項目であるGPPASI合計スコア、GPPGA合計スコア、FACIT-Fatigueスコア、及び疼痛VASスコアから、投与後2週の時点で一貫して治療の効果が示唆された。治験担当医師による評価(GPPASI、GPPGA)及び患者による評価(FACIT-Fatigue、疼痛VAS)のいずれでも、GPPの症状が急速に改善したこと(紅斑、膿疱及び鱗屑の重症度/病変表面積の減少、及び消失/ほぼ消失、並びに、臨床的に意味のある疲労と疼痛の減少)が示された。</p> <p>AUC_{0-∞}を指標としたスペソリマブの曝露量は患者によるばらつきが大きかった(gCV%約40%)が、C_{max}はより一貫していた。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

国際共同第 II 相試験 (1368-0013 試験) ^{9,10)}

目的	中等度から重度の急性期症状が認められる GPP 患者を対象にスペソリマブの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。
試験デザイン	ランダム化, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間比較
対象	中等度から重度の急性期症状が認められる GPP 患者 登録例数 85 例, ランダム化割付け例数 53 例 (日本人 2 例)
主な選択基準	<p>以下に定義される European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) による共通診断基準に基づき GPP と診断された 18 歳～75 歳の患者。また, 日本は日本皮膚科学会 (JDA) 診断基準で GPP の既往を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肢端部以外の皮膚に認められる原発性, 無菌性の肉眼で確認可能な膿疱の形成 (膿疱形成が乾癬性局面に局限している症例を除く) ・全身性の炎症の有無を問わない ・局面型乾癬の有無を問わない ・再発性 (>1 エピソード) 又は持続性 (>3 カ月) である <p>さらに, 以下のいずれかの基準を満たすこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・GPPGA 合計スコアが 0 又は 1 で, GPP 既往の記録があり (ERASPEN 基準による), 発熱, 無力症, 筋肉痛, C 反応性蛋白 (CRP) の上昇, 又は末梢血好中球増加 (基準値上限 [ULN] を超える) を伴う白血球増加が認められたことのある患者 <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度から重度の GPP の急性期症状が認められ, GPP 既往の記録があり (ERASPEN 基準による), 発熱, 無力症, 筋肉痛, CRP の上昇, 又は末梢血好中球増加 (ULN を超える) を伴う白血球増加が認められたことのある患者 <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度から重度の GPP の急性期症状の初発エピソードが認められ, 発熱, 無力症, 筋肉痛, CRP の上昇, 又は末梢血好中球増加 (ULN を超える) を伴う白血球増加が認められる患者。これらの患者では, GPP 診断の確定は, 中央の外部専門委員会で, 遡及的に実施することとした。 <p>治験薬の投与 (Visit 2) は, 以下の基準を満たす患者に直ちに行われた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・すべての選択基準を満たし, いずれの除外基準にも抵触しない ・以下の基準で定義する中等度から重度の GPP の急性期症状が認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・GPPGA 合計スコアが 3 (中等度) 以上, 及び ・新鮮な膿疱 (膿疱の新規形成又は増悪), 及び ・GPPGA 膿疱サブスコア 2 (軽度) 以上, 及び ・体表面積 (BSA) の 5%以上に及ぶ紅斑に膿疱を有する
投与方法	<p>スペソリマブ 900mg 又はプラセボを点滴静注で単回投与した。Day 8 に, スペソリマブを非盲検単回投与する選択肢があった。また, Day 8 より後には, スペソリマブを救援投与する選択肢があった。</p> <p>フォローアップ期間は, ランダム化された治験薬が投与される日を Day 1 として, 12～28 週間であり, 本試験でのスペソリマブの最終投与のタイミングと, 患者が非盲検延長試験へ移行するか否かに依存して, 以下のとおり規定された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非盲検延長試験に移行する患者の場合: 12 週間。 <p>本試験の Week 7 から Week 12 までにスペソリマブの救援投与を行った場合, フォローアップ期間はこの投与から 6 週間後, すなわち最大で 18 週間。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非盲検延長試験に移行しない患者の場合: スペソリマブの最終投与 (Day 1 にランダム化投与, 又は Day 8 に非盲検投与, 又は Day 8 より後に救援投与) から 16 週間 (残存効果期間 [REP])。すなわち最大で 28 週間。

主要評価項目	Week 1 での GPPGA 膿疱サブスコアが 0 (肉眼で確認可能な膿疱なし)																																														
副次評価項目	<p>重要な副次評価項目： Week 1 での GPPGA 合計スコアが 0 又は 1</p> <p>安全性： 治験薬投与下での有害事象の発現 安全性は、有害事象（重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象を含む），注入部位反応，臨床検査，身体検査，バイタルサイン，及び 12 誘導心電図に基づき評価した。</p>																																														
解析方法	<p>本試験は、主要評価項目及び重要な副次評価項目（上記参照）について、プラセボに対するスペソリマブの優越性を示すようにデザインされた。有効性の検証は、主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合とした。その場合には、続いて、重要な副次評価項目に対する治療効果を検定した。</p> <p>治療効果は、Randomised set (RS) を対象とし、片側 α 水準 0.025 で検定した。2 値変数の評価項目については、Suissa-Shuster Z-pooled 検定を用い、Chan and Zhang 法によりリスク差の 95%信頼区間 (CI) を求めた。</p> <p>主要評価項目及び副次評価項目に適用する主要 estimand では、各評価項目の評価前に死亡、エスケープ治療（疾患の重症度及び進行度が悪化した場合に治験担当医師が選択する標準治療）の使用、Day 8 でのスペソリマブの非盲検投与、又はスペソリマブの救援投与がみられた患者は、non-response（治療無効）とみなした。2 値変数の評価項目では、欠測データの主要な補完方法を Non-response imputation (NRI) とした。</p> <p>安全性については、ランダム化割付けされ、Day1 に治験薬の投与を受けたすべての患者を含む Safety analysis set (SAF) を用いて解析した。本試験のすべての安全性データは記述的にまとめた。</p>																																														
結果 (有効性)	<p>主要評価項目 Week 1 に GPPGA 膿疱サブスコア 0 を達成した患者の割合は、スペソリマブ群 (54.3%) でプラセボ群 (5.6%) より高かった。スペソリマブ群とプラセボ群のリスク差は 48.7%であり、統計学的に有意であった ($p=0.0004$)。</p> <p>重要な副次評価項目 Week 1 に GPPGA 合計スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合は、スペソリマブ群 (42.9%) でプラセボ群 (11.1%) より高かった。スペソリマブ群とプラセボ群のリスク差は 31.7%であり、統計学的に有意であった ($p=0.0118$)。</p> <p style="text-align: center;">GPPGA 膿疱サブスコア及び GPPGA 合計スコア (1 週時) の結果</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">n/N</th> <th colspan="2">95%信頼区間^{注1)}</th> <th colspan="2">プラセボ群との比較</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>リスク差</th> <th>95%信頼区間^{注2)} p 値^{注3)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Week 1 での GPPGA 膿疱サブスコアが 0 の患者の割合</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>1/18</td> <td>0.056</td> <td>(0.010, 0.258)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>スペソリマブ</td> <td>19/35</td> <td>0.543</td> <td>(0.382, 0.695)</td> <td>0.487</td> <td>(0.215, 0.672) 0.0004</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Week 1 での GPPGA 合計スコアが 0 又は 1</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>2/18</td> <td>0.111</td> <td>(0.031, 0.328)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>スペソリマブ</td> <td>15/35</td> <td>0.429</td> <td>(0.280, 0.591)</td> <td>0.317</td> <td>(0.022, 0.527) 0.0118</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) Wilson 法で算出 注 2) Chan and Zhang 法で算出 注 3) Suissa-Shuster Z-pooled 検定により算出 (片側 p 値)</p>		n/N	95%信頼区間 ^{注1)}		プラセボ群との比較				リスク差	95%信頼区間 ^{注2)} p 値 ^{注3)}	Week 1 での GPPGA 膿疱サブスコアが 0 の患者の割合						プラセボ	1/18	0.056	(0.010, 0.258)			スペソリマブ	19/35	0.543	(0.382, 0.695)	0.487	(0.215, 0.672) 0.0004	Week 1 での GPPGA 合計スコアが 0 又は 1						プラセボ	2/18	0.111	(0.031, 0.328)			スペソリマブ	15/35	0.429	(0.280, 0.591)	0.317	(0.022, 0.527) 0.0118
	n/N			95%信頼区間 ^{注1)}		プラセボ群との比較																																									
				リスク差	95%信頼区間 ^{注2)} p 値 ^{注3)}																																										
Week 1 での GPPGA 膿疱サブスコアが 0 の患者の割合																																															
プラセボ	1/18	0.056	(0.010, 0.258)																																												
スペソリマブ	19/35	0.543	(0.382, 0.695)	0.487	(0.215, 0.672) 0.0004																																										
Week 1 での GPPGA 合計スコアが 0 又は 1																																															
プラセボ	2/18	0.111	(0.031, 0.328)																																												
スペソリマブ	15/35	0.429	(0.280, 0.591)	0.317	(0.022, 0.527) 0.0118																																										

結果 (安全性)	<p>有害事象：</p> <p>Week 1 まで（治験薬を単回投与後 1 週間）に、有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した有害事象を発現した患者の割合及び発現率は、スペソリマブ群とプラセボ群で同様であった。約 3 分の 2 の患者が少なくとも 1 件の有害事象を発現し（スペソリマブ群：27 例 [77.1%]、プラセボ群：12 例 [66.7%]）、約 3 分の 1 の患者が治験薬と因果関係ありの有害事象を発現した（スペソリマブ群：12 例 [34.3%]、プラセボ群：6 例 [33.3%]）。ほとんどの有害事象は軽度（Rheumatology Common Toxicity Criteria [RCTC] グレード 1）又は中等度（RCTC グレード 2）であったが、スペソリマブ群で 6 例（17.1%）、プラセボ群で 2 例（11.1%）の患者に重度（RCTC グレード 3）の有害事象が発現した。重篤な有害事象は、スペソリマブ群で 5 例（14.3%）、プラセボ群で 3 例（16.7%）の患者に報告された。本試験では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。</p> <p>Week 1 以降、プラセボ群のほとんどの患者と、スペソリマブ群の約 3 分の 1 の患者は、Day 8 にスペソリマブの非盲検投与、又はそれ以降にスペソリマブの救援投与を受けたため（曝露期間の項を参照）、その後のデータは Week 12 までの有害事象の解析では打ち切りとされた。その結果、Week 12 までに有害事象を発現した患者の割合は、スペソリマブ群よりプラセボ群で数値的に低かった。しかし、曝露期間で調整した有害事象の発現率は、Week 12 までのスペソリマブ群で、Week 1 までのいずれの投与群と比べても低かった。</p>
-------------	--

結果 (安全性)	<p>スペソリマブ群では、最もよくみられた有害事象を発現した患者の割合は Week 1 から Week 12 までにほとんど変わらないが、わずかに増加したが、曝露期間で調整した発現率は Week 1 から Week 12 までに顕著に減少した。</p> <p>同様に、スペソリマブ群の有害事象の全体的な発現割合 (Week 12 まで) は、スペソリマブを Day 1 に 1 回投与した患者と、スペソリマブを最大 3 回投与した患者 (Day 8 の非盲検投与及びその後の救援投与を含む) で同様であった。最もよくみられた有害事象 (基本語) については、曝露の増加 (最大 3 回投与まで) に伴い、発現割合や曝露期間で調整した発現率が変化することはなかった。</p>							
	有害事象の要約							
	1 週目まで (二重盲検期間)		12 週目まで (Day 1 でスペソリマブにランダム割付けされた患者) ^{注1)}		12 週目まで (スペソリマブを少なくとも 1 回投与されたすべての患者) ^{注2)}			
	プラセボ群		スペソリマブ群		プラセボ群		スペソリマブ群	
	100 人年 N (%) 当たり		100 人年 N (%) 当たり		100 人年 N (%) 当たり		100 人年 N (%) 当たり	
例数	18 (100.0)	35 (100.0)	35 (100.0)	51 (100.0)				
有害事象	12 (66.7)	6446	27 (77.1)	8651	29 (82.9)	2391	47 (92.2)	1874
重度の有害事象 (RCTC グレード3 又は4)	2 (11.1)	641	6 (17.1)	1015	7 (20.0)	143	11 (21.6)	102
治験薬と因果関係 ありの有害事象	6 (33.3)	2307	12 (34.3)	2159	17 (48.6)	571	32 (62.7)	479
重篤な有害事象	3 (16.7)	987	5 (14.3)	834	6 (17.1)	130	13 (25.5)	127
<p>注 1) ランダム化されていないスペソリマブを投与された患者のデータは打ち切りとした (Day 8 にスペソリマブの非盲検投与を受けた場合、又はそれ以降にスペソリマブの救援投与を受けた場合が該当する)。ランダム化されていないスペソリマブを投与されなかった患者については、Day 113 (二重盲検投与後 16 週間の REP を含む)、治験終了日 (EoS)、又は非盲検延長試験で治験薬が投与された日のうち、いずれか早い日までに発現した有害事象を含めた。</p> <p>注 2) スペソリマブを少なくとも 1 回投与されたすべての患者を含む (二重盲検での投与、Day 8 の非盲検投与、又はそれ以降の救援投与)。スペソリマブの初回投与を起点として、最後のスペソリマブ投与から 16 週間後、EoS、又は非盲検延長試験での治験薬投与のうち、いずれか早い日までに発現した有害事象を含めた。</p>								
<p>Week 1 までに最もよくみられた有害事象は、器官別大分類で「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、及び「神経系障害」に属する事象であった。感染症および寄生虫症を除くほとんどの器官別大分類の発現割合及び発現率は、2 つの投与群間で同様であった。感染症の発現割合及び発現率は、スペソリマブ群でプラセボ群より高かったが、基本語別で計 3 例以上の患者に発現した有害事象はなかった。すべての感染症は軽度又は中等度の重症度に分類された。スペソリマブ群の 1 件 (尿路感染) は重篤な有害事象として報告された。Week 1 までに最もよくみられた有害事象は、基本語では膿疱性乾癬 (20 例, 37.7%)、発熱 (6 例, 11.3%)、及び頭痛 (4 例, 7.5%) であった。</p>								

<p>結果 (安全性)</p>	<p>MedDRA 標準検索式 (SMQ) の過敏症, 感染症, 肝障害, 悪性腫瘍, 及びトルサードドポアントの有害事象がいずれかの投与群に 1 例ずつ発現した。各投与群の症例数が少なく, ランダム化が 2 : 1 の比率であったことを考慮すると, 投与群間に明確な発現割合の違いは認められなかった。本試験では「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS)」が 2 例に報告された。1 例では, スペソリマブ投与後の症状の発現が早かったため, スペソリマブと DRESS との因果関係は考えにくいとされた。もう 1 例では, スピラマイシンの再投与後に同様の皮膚症状が再発したことから, スピラマイシンが別の原因として示唆された。</p> <p>16 週までに本剤投与群で発現した主な副作用は, 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。</p> <p>臨床検査, バイタルサイン, 及び局所忍容性 : 安全性評価のための臨床検査 (ランダム化されていないスペソリマブ投与前) の結果, ベースラインで基準値内にあり, その後基準値上限超又は下限未満に移行した患者の数は, 全般に低かった。急性期 GPP に関連する可能性のある CRP などのパラメータを除き, ベースラインから治験薬投与終了時までの平均値に顕著な増加又は減少はみられなかった。また, バイタルサイン (ランダム化されていないスペソリマブ投与前) についても, 治験期間中に平均値の顕著な増加又は減少は認められなかった。</p> <p>注入部位に局所的な忍容性の症状を示した患者の割合は, スペソリマブ群よりプラセボ群で低かった。症状に明らかなパターンは認められなかった。</p>
<p>結果 (まとめ)</p>	<p>スペソリマブ群では, プラセボ群と比べて, 主要評価項目である GPPGA 膿疱サブスコア 0 (膿疱が完全に消失した状態) を達成した患者の割合, 及び重要な副次評価項目である GPPGA 合計スコア 0 又は 1 (すべての皮膚症状が消失又はほぼ消失) を達成した患者の割合が統計学的に有意に高かった (いずれも Week 1 で評価)。スペソリマブ群でみられた治療効果は, 臨床的に意味のあるものであり, 膿疱の消失は早く, 早い患者では Day 2 に認められ, 治療効果は Week 12 まで維持された。スペソリマブ群でみられた皮膚症状の改善は, 患者報告アウトカムの改善も伴っていた。CRP の正常値への改善がみられたことは, スペソリマブによる治療が皮膚と全身の双方に対応するものであることを裏付けると考えられた。</p> <p>スペソリマブは, 全般に許容可能な安全性プロファイルを示した。Week 1 までの有害事象の発現率は, 投与群間でおおむね同様であった。非重篤な感染症は, スペソリマブ群でプラセボ群より高い発現率で報告されたが, 病原体や感染臓器について明らかなパターンは認められなかった。観察期間が長くなっても (12 週間), スペソリマブの投与回数が多くなっても (2~3 回), 有害事象の発現率に増加はみられなかった。</p>

国際共同第 II 相試験 (1368-0027 試験) ¹¹⁾

目的	GPP 患者を対象に、GPP 急性期症状予防におけるスペソリマブ皮下投与（及び GPP 急性期症状治療におけるスペソリマブ静脈内投与）の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照
対象	GPP の病歴があり GPPGA スコアが 0 又は 1 の患者 6 例
主な選択基準	<p>12～75 歳で、以下の基準を満たすこととした。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ERASPEN 基準（日本では JDA の GPP 診断基準）による GPP 既往の記録があり、新たな膿疱の存在（新規形成又は増悪）を伴う中等度から重度の GPP 急性期症状が過去に 2 回以上認められた患者 • スクリーニング及びランダム化割付けの時点で GPPGA 合計スコアが 0 又は 1 であった患者 • ランダム化割付け（Visit2）の時点で GPP 治療薬を併用していなかった患者 <ul style="list-style-type: none"> ー過去 1 年間に中等度から重度の GPP の急性期症状が 2 回以上認められ、そのうち少なくとも 1 回では発熱及び／又は CRP 上昇及び／又は白血球 (WBC) 増加及び／又は無力症及び／又は筋肉痛が認められた患者 ーランダム化割付けの直前（ランダム化割付け前 12 週間以内）まで GPP 治療薬を併用していた患者は、併用していた GPP 治療薬を使用中若しくは減量又は中止したときに GPP 急性期症状が認められた既往があることとした。 • レチノイド及び／又はメトトレキサート及び／又はシクロスポリンによる併用療法レジメンを受けていた患者は、ランダム化割付けの日にこのレジメンを中止し、併用していた GPP 治療薬を使用中若しくは減量又は中止したときに GPP 急性期症状が認められた既往があることとした。
投与方法	<p>本試験への組入れ後、GPP 急性期症状予防として下記の用量のスペソリマブを皮下投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 600, 300mg q4W • 600, 300mg q12W • 300, 150mg q12W <p>また、ランダム化維持投与期間に初回の GPP 急性期症状（GPPGA スコアがベースラインから 2 以上増加し、かつ GPPGA 膿疱サブスコアが 2 以上）が認められた被験者に、スペソリマブ 900mg の非盲検静脈内投与による GPP 急性期症状治療を行うこととした。</p>
主要評価項目	Week 48 までに生じた最初の GPP 急性期症状（GPPGA スコアがベースラインから 2 以上増加し、かつ GPPGA 膿疱サブスコアが 2 以上であることと定義）までの期間。中間解析では、主要評価項目の解析は行われなかった。
その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • GPPGA 膿疱サブスコア 0 • GPPGA 合計スコア 0 又は 1 • 乾癬重症度の自己評価によるアウトカム尺度（PSS スコア）のベースラインからの変化量（スペソリマブ 900mg の非盲検静脈内投与による GPP 急性期症状治療の実施日をベースラインと定義）

解析方法	<p>GPP急性期症状予防に関する本試験でのスペソリマブの非盲検静脈内投与についての解析は、GPP急性期症状が認められ、カットオフ日である2021年1月8日までにスペソリマブ静脈内投与によるGPP急性期症状治療を受けたすべての被験者を対象とした。スペソリマブ静脈内投与によるGPP急性期症状治療の期間は、初回のスペソリマブ900mg非盲検静脈内投与から12週間とした。すべての有効性評価項目を、被験者ごとに探索的に解析した。</p> <p>スペソリマブ静脈内投与によるGPP急性期症状治療期間中の有効性の解析対象集団は、安全性解析対象集団(SAF-FT)とした。SAF-FTには、ランダム化投与期間中にGPP急性期症状が認められ、スペソリマブ900mg静脈内投与によるGPP急性期症状治療を1回以上受けたすべての被験者を含めた。</p> <p>本試験では、2値変数の評価項目の主な解析アプローチとして、estimand EN-ID8を用いた。Estimand EN-ID8では、スペソリマブ静脈内投与から4週間経過後の局所治療又は局所副腎皮質ステロイド薬を除き、治験担当医師が処方した標準治療の実施をnon-responseとみなした。また、連続変数の評価項目については、記述統計量の主な表示方法として、OC-ID8アプローチを用いた。このOCアプローチでは、スペソリマブ静脈内投与から4週間経過後の局所治療又は局所副腎皮質ステロイド薬を除き、治験担当医師が処方した標準治療を実施後の値を除外した。</p>
結果 (有効性)	<p>その他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> • GPPGA膿疱サブスコア0及びGPPGA合計スコア0又は1 スペソリマブ静脈内投与によるGPP急性期症状治療を受けた6例では、Day8の時点で、5例(83.3%)がGPPGA膿疱サブスコア0、3例(50%)がGPPGA合計スコア0又は1を達成した。 膿疱クリアランス及びGPPGA合計スコア0又は1は速やかに、Day4(スペソリマブの静脈内投与開始後最初の予定来院)から達成され始めた。 • PSSスコアのベースラインからの変化量 ベースライン(すなわち、スペソリマブ900mg非盲検静脈内投与による救援治療のDay1)の時点で、PSSスコアの絶対値の中央値は12.5(Q1 7.0, Q3 15.0)であった。本試験では、救援治療の第1週目に、PSSスコアのベースラインからの低下が認められた。スペソリマブ静脈内投与によるGPP急性期症状治療のDay8の時点で、PSSスコアのベースラインからの変化量の中央値は-6.0(Q1 -9.0, Q3 -4.0)であった。

<p>結果 (安全性)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・よくみられた有害事象 救援治療期間に最もよくみられた有害事象は膿疱性乾癬（4/6 例，66.7%）であり，2 例以上で報告された唯一の事象（基本語）であった。器官別大分類では，2 例以上で発現した有害事象は，主に基本語の膿疱性乾癬に基づく皮膚障害（5 例，83.3%），及び基本語の疲労及び発熱（各 1 例に発現，16.7%）に基づく全身障害（2 例，33.3%）であった。 ・重症度別の有害事象 救援治療期間に，1 例（16.7%）に 1 件以上の重度の有害事象（RCTC グレード 3，基本語：膿疱性乾癬），3 例（45.0%）に 1 件以上の中等度の有害事象（RCTC グレード 2），2 例（33.3%）に軽度のみの有害事象が発現した。2 例以上に報告された唯一の基本語は中等度の膿疱性乾癬（3 例；50.0%）であった。RCTC グレード 4 の事象の発現はなかった。 ・副作用 救援治療期間に各 1 例（16.7%）に発現した，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（基本語）は，悪心，嘔吐，紅斑，膿疱性乾癬，及び排尿障害であった。 ・すべての重篤な有害事象 本試験の救援治療期間に重篤な有害事象は発現しなかった。
<p>結果 (まとめ)</p>	<p>スペソリマブ静脈内投与による GPP 急性期症状治療の効果の程度は，1368-0013 試験の該当する効果とおおむね一致しており，GPP 急性期症状の治療におけるスペソリマブの有効性を裏付けるさらなるエビデンスとなった。</p> <p>非盲検下でスペソリマブ投与を受けた全 6 例（100%）に，急性期症状治療期間中に 1 件以上の有害事象が発現した。6 例中 3 例（50.0%）で，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した。1 例に重度の有害事象が発現し，1 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象の報告はなかった。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

国際共同第 II 相試験 (1368-0025 試験) ¹¹⁾

目的	1368-0013 試験又は 1368-0027 試験を終了した適格な被験者を対象に、スペソリマブ皮下投与（及び GPP 急性期症状治療の再燃に対するスペソリマブ静脈内投与の選択肢）の長期安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検長期投与試験
対象	1368-0013 試験及び 1368-0027 試験を完了した男性及び女性の GPP 患者 39 例
主な選択基準	<p>先行試験である 1368-0013 試験又は 1368-0027 試験で、治験薬投与期間を中止することなく完了した被験者であることとした。</p> <p>皮下投与による維持療法期間中に GPP 急性期症状の再燃（以下に定義）が認められた被験者には、スペソリマブ 900mg の非盲検静脈内投与による GPP 急性期症状治療を行うこととした。</p> <p>本試験における GPP 急性期症状の再燃は、以下のように定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニングの時点で GPPGA スコアが 0 又は 1 の被験者：GPPGA スコアが 2 以上増加し、GPPGA 膿疱サブスコアが 2 以上 ・スクリーニングの時点で GPPGA スコアが 2：GPPGA スコアが 1 以上増加し、新たな膿疱の存在が認められる <p>本試験における 2 回目以降の GPP の急性期症状再燃については、各 GPP 急性期症状治療後に得られた個々の被験者の最も良い GPPGA スコアを基準に定義した。GPP 急性期症状治療の期間は、初回のスペソリマブ 900mg 非盲検静脈内投与から 12 週間とした。</p>
投与方法	スペソリマブ 300mg q6W 又は q12W を皮下投与する。また維持療法期間中に GPP 急性期症状の再燃（以下に定義）が認められた被験者に、スペソリマブ 900mg を非盲検静脈内投与する。
主要評価項目	Week 252 までの治験薬投与下で発現した有害事象
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ GPPGA 膿疱サブスコア 0 ・ PSS スコアのベースラインからの変化量（スペソリマブ 900mg の非盲検静脈内投与による GPP 急性期症状治療の実施日をベースラインと定義）
その他の評価項目	GPPGA 合計スコア 0 又は 1
解析方法	非盲検長期投与試験である本試験でのスペソリマブ非盲検静脈内投与についての解析は、GPP 急性期症状が認められ、カットオフ日である 2021 年 1 月 8 日までにスペソリマブ静脈内投与による GPP 急性期症状治療を受けたすべての被験者を対象とした。スペソリマブの非盲検静脈内投与による GPP 急性期症状治療についての中間解析では、被験者ごとの解析と急性期症状ごとの解析という 2 種類のアプローチを用いた。最初の GPP 急性期症状に対する臨床的奏効達成（初回の急性期症状の治療期間開始以降）は、被験者ごとに解析した。この被験者ごとの解析では、GPP 急性期症状が認められた被験者数を分母とした。各 GPP 急性期症状に対する臨床的奏効達成（該当する急性期症状の治療期間開始以降）は、急性期症状ごとに解析した。この急性期症状ごとの解析では、GPP 急性期症状の治療期間の合計回数を分母とした。スペソリマブ静脈内投与による GPP 急性期症状治療の期間は、初回のスペソリマブ 900mg 非盲検静脈内投与から 12 週間とした。

解析方法	<p>スペソリマブ静脈内投与による GPP 急性期症状治療期間中の有効性の解析対象集団は、安全性解析対象集団 (SAF-FT) とした。SAF-FT には、GPP 急性期症状が認められ、スペソリマブ 900mg 静脈内投与による GPP 急性期症状治療を受けたすべての被験者を含めた。</p> <p>本試験の有効性の結果は、スペソリマブの静脈内投与による GPP 急性期症状の救援治療のみに焦点を当てている。最初の GPP 急性期症状の治療期間については被験者ごとの解析、すべての GPP 急性期症状の治療期間 (各急性期症状の治療期間) については急性期症状ごとの解析の結果を示した。また、維持療法と急性期症状の救援治療の両方を含む投与期間全体について、被験者ごとに解析した。すべての有効性評価項目を、探索的に解析した。</p> <p>本試験では、2 値変数の評価項目の解析の主要 estimand として、EN-ID8 を用いた。この estimand では、エスケープ治療 (標準治療) の実施を non-response とみなした。さらに、連続変数の評価項目の解析では OC アプローチを用いて、エスケープ治療 (標準治療) 使用後の値を除外した (OC-ID8)。</p> <p>本試験におけるエスケープ治療 (標準治療) は統計解析上、(単回投与であっても) 対象疾患に対して新たに投与された治療薬と定義され、電子症例報告書 (eCRF) の併用薬のページで治験担当医師により併用制限薬として報告された。局所副腎皮質ステロイド薬の使用は、収集した併用薬の情報から医学専門家が特定した。</p>
------	---

<p>結果 (有効性)</p>	<p>副次評価項目及びその他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> • GPPGA 膿疱サブスコア 0 (副次評価項目) 及び GPPGA 合計スコア 0 又は 1 (その他の評価項目) <p>被験者ごとの解析で、スペソリマブ静脈内投与による GPP 急性期症状治療を受けた被験者 9 例では、初回の GPP 急性期症状治療期間における Day 8 の時点で、5 例 (55.6%) が GPPGA 膿疱サブスコア 0, 3 例 (33.3%) が GPPGA 合計スコア 0 又は 1 を達成した。</p> <p>GPP 急性期症状ごとの解析では、9 例の被験者で GPP 急性期症状が 1 回以上発生した。これら 9 例のうち 3 例では 2 回目の GPP 急性期症状が発生し、GPP 急性期症状の治療期間は計 12 回となった。計 12 回の GPP 急性期症状治療期間全体では、Day 8 の時点で、50% (6 回の GPP 急性期症状治療期間) で GPPGA 膿疱サブスコア 0, 33.3% (4 回の GPP 急性期症状治療期間) で GPPGA 合計スコア 0 又は 1 が達成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSS スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目) <p>全体として、本試験では、スペソリマブ静脈内投与による GPP 急性期症状治療の第 1 週目に、PSS スコアのベースラインからの低下が認められた。</p> <p>被験者ごとの解析では、ベースライン (すなわち、スペソリマブ 900mg 非盲検静脈内投与による GPP 急性期症状治療の Day 1) の時点で、PSS スコアの絶対値の中央値は 12.0 (Q1 9.0, Q3 12.0) であった。スペソリマブ静脈内投与による GPP 急性期症状治療期間の Day 8 の時点で、PSS スコアのベースラインからの絶対変化量の中央値は-3.0 (Q1 -4.0, Q3 0) であった。</p> <p>GPP 急性期症状ごとの解析では、ベースライン (すなわち、スペソリマブ 900mg 非盲検静脈内投与による GPP 急性期症状治療の Day 1) の時点で、PSS スコアの絶対値の中央値は 11.0 (Q1 8.5, Q3 12.0) であった。12 回の GPP 急性期症状の治療期間全体では、Day 8 の時点で、PSS スコアのベースラインからの絶対変化量の中央値は-2.0 (Q1 -4.0, Q3 0) であった。</p>
---------------------	--

<p>結果 (安全性) ^{a)}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・よくみられた有害事象 静脈内投与による急性期症状治療期間に最もよくみられた有害事象は膿疱性乾癬 (7/9 例, 77.8%) であり, 尿路感染 (2 例, 22.2%) がそれに続いた。器官別大分類では, 2 例以上に発現した有害事象は, 主に基本語の膿疱性乾癬に基づく皮膚障害 (7 例, 77.8%), 及び感染症 (4 例, 44.4%) であった。 初回の維持療法期間に最もよくみられた基本語は膿疱性乾癬 (10/39 例, 25.6%), 無力症 (3 例, 7.7%) 及びそう痒症 (3 例, 7.7%) であった。その他の基本語はすべて 2 例以下での報告であった。器官別大分類では, 最もよくみられた有害事象は皮膚障害 (16 例, 41.0%) であり, 全身障害及び感染症 (例 7 例, 17.9%) がそれに続いた。 ・重症度別の有害事象 静脈内投与による急性期症状治療期間に, 1 例 (11.1%) に重度の有害事象 (RCTC グレード 3, 基本語: 膿疱性乾癬), 6 例 (66.7%) に 1 件以上の中等度の有害事象, 1 例 (11.1%) に軽度のみ有害事象が発現した。2 例以上に報告された基本語は中等度の膿疱性乾癬 (6 例, 66.7%) 及び軽度の尿路感染 (2 例, 22.2%) のみであった。RCTC グレード 4 の事象の発現はなかった。 初回の皮下投与による維持療法期間中に, 3 例 (7.7%) に 1 件以上の重度の有害事象 (RCTC グレード 3, 基本語: 肺炎, 貧血, 及び膿疱性乾癬が各 1 例), 16 例 (41.0%) に 1 件以上の中等度の有害事象 (RCTC グレード 2), 及び 13 例 (33.3%) に軽度のみ有害事象が発現した。RCTC グレード 4 の事象の発現はなかった。 ・副作用 静脈内投与による急性期症状治療期間に各 1 例 (22.2%) に発現した, 治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象 (基本語) は, 蜂巣炎, 上気道感染, 腺板腺炎, 膿疱性乾癬であった。 初回の皮下投与による維持療法期間に, 2 例以上に発現した, 治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は, 無力症 (3 例, 7.7%), 浮動性めまい及び膿疱性乾癬 (各 2 例, 5.1%) であった。 ・すべての重篤な有害事象 静脈内投与による投与期間中に, 1 例に重篤な有害事象が発現した (11.1%, 膿疱性乾癬)。初回の皮下投与による維持療法期間中に, 4 例 (10.3%) に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。2 例以上に発現した有害事象 (基本語) はなく, 肺炎, 腺癌, 貧血, 膿疱性乾癬は各 1 例に発現した。
<p>結果 (まとめ)</p>	<p>本試験でみられたスペソリマブ静脈内投与による GPP 急性期症状治療の効果の程度は, 1368-0013 試験の該当する効果とおおむね一致しており, GPP 急性期症状の治療におけるスペソリマブの有効性を裏付けるさらなるエビデンスとなった。静脈内投与による急性期症状の治療を受けた 9 例中 8 例 (88.9%) に有害事象が発現し, うち 2 例 (22.2%) は治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象であり, 各 1 例 (11.1%) は重度又は重篤の有害事象であった。</p>

a) 中間解析のカットオフ日までに治験薬投与下で発現した有害事象

注) 本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

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

該当資料なし

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

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

該当しない

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

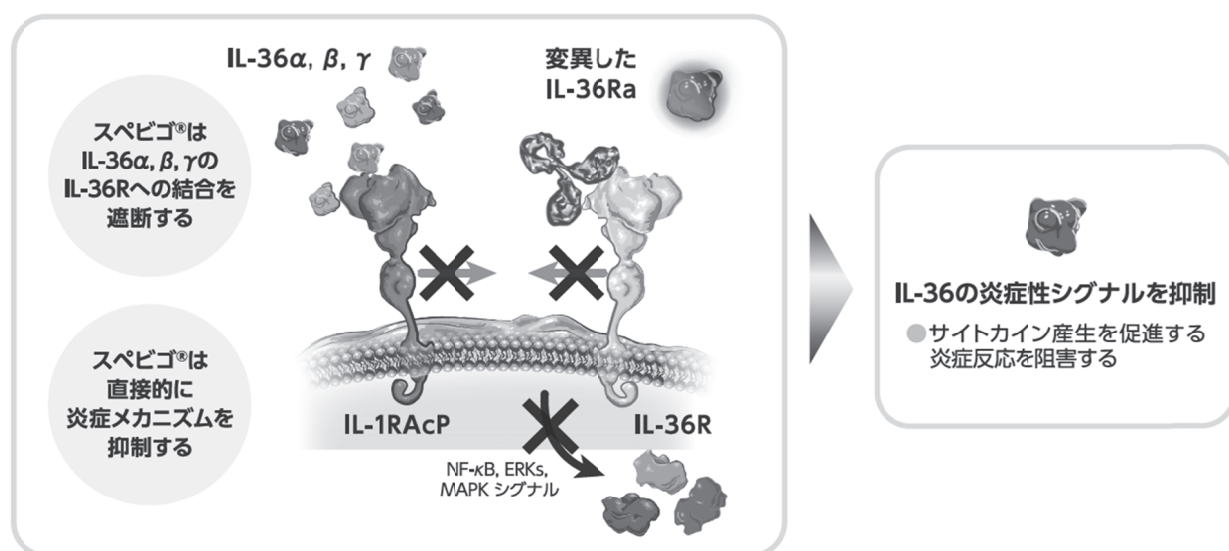
(1) 作用部位・作用機序

スペソリマブは、ヒトインターロイキン-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 は IL-1 受容体 (IL-1R) ファミリーの分子で、内因性リガンドとして IL-36 α , IL-36 β 及び IL-36 γ が知られている。これらのリガンドが IL-36R に結合すると、IL-1/IL-1R ファミリーの共通サブユニットである IL-1R アクセサリー分子 (IL-1RAcP) がリクルートされてヘテロダイマーが形成され、下流の NF- κ B, ERK, MAPK のシグナル伝達経路が活性化される¹²⁾。また、IL-36R の内因性アンタゴニストとして IL-36Ra が知られ、IL-36Ra は IL-36 と IL-36R の結合を競合的に阻害し IL-36 の活性化を制御している。

ヒトにおいて、IL-36Ra をコードする遺伝子 (IL-36RN) の機能欠失型変異が GPP を引き起こすことや³⁾、ケラチノサイトで IL-36 α を過剰発現させたマウスにおいて乾癬様の炎症性皮膚病変が形成されることなどが報告され¹³⁾、IL-36 経路が GPP の病態の中心的役割を担っていることが明らかになった。

スペソリマブは、IL-36R に結合することにより¹⁴⁾、内因性リガンドによる IL-36R の活性化と下流の炎症シグナル伝達経路を阻害し^{15,16)}、治療効果を発揮すると考えられる。



NF- κ B: 核内因子- κ B
 ERK: 細胞外シグナル調節キナーゼ
 MAPK: 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ

スペソリマブの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) スペソリマブの結合親和性¹⁴⁾

スペソリマブはヒト IL-36R に結合し、そのシグナルを阻害するヒト化拮抗性モノクローナル IgG1 抗体である。表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を用いた結合試験でスペソリマブと IL-36R への結合親和性を検討したところ、解離定数 (KD) は 223pM (標準偏差 [SD] 36pM) であった。また、スペソリマブは 0.5 μ M の濃度までマウス、ラット、ハムスター、ミニブタ、マーモセット及びアカゲザルの IL-36R との結合は示さず、カニクイザル IL-36R に対してごく弱い結合がみられただけであった。また、スペソリマブは同じ IL-1R ファミリーの分子である IL-1R1 に対して、1 μ M の濃度まで結合は認められなかった。

2) スペソリマブのエピトープマッピング¹⁷⁾

スペソリマブとヒト IL-36R の結合部位をマッピングするため、スペソリマブの由来となったマウス抗ヒト IL-36R 抗体クローン 81B4E11 を用いた HXMS (Hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry) を使って、エピトープマッピングを行った。IL-36R のアミノ酸残基のうち 8~13 (MKNEIL), 95~109 (EKHWCDTSIGGLPNL), 113~119 (YKQILHL), 149~154 (IKGERF) 及び 177~186 (QAILTHSGKQ) が、立体構造依存的なエピトープとして同定され、主にヒト IL36R のドメイン 2 に結合していることが示された。

3) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) 作用¹⁸⁾

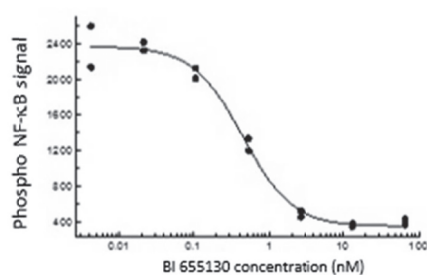
スペソリマブは結晶化可能断片 (Fc) 領域に 2 つのアミノ酸変異を導入しており、ADCC 及び CDC 作用が低下していることが *in vitro* の試験から確認された。そのため、ADCC 及び CDC 両方のエフェクター機能は持たないことから、スペソリマブは *in vivo* において標的細胞を除去しないことが示唆される。

4) 初代培養ヒト角化細胞及び皮膚線維芽細胞に対する作用¹⁵⁾

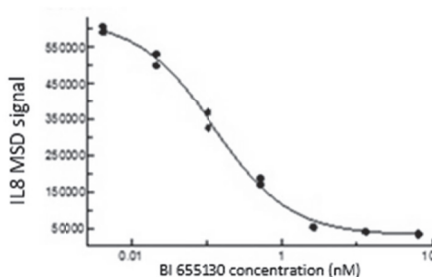
皮膚炎症と関連する、角化細胞や皮膚線維芽細胞の初代培養ヒト細胞に対するスペソリマブの作用について評価した。

スペソリマブは、初代培養ヒト角化細胞及び皮膚線維芽細胞における IL-36 リガンド刺激による NF- κ B リン酸化及び IL-8 産生を用量依存的に阻害した。様々な濃度のスペソリマブ存在下で細胞を 1nM の活性型 IL-36 α , IL-36 β 又は IL-36 γ で 1 時間刺激したときに、スペソリマブの濃度依存的に NF- κ B のリン酸化が阻害され、IC₉₀ 値の幾何平均は 0.8nM から 16nM の範囲であった。さらに、スペソリマブは、IL-36 α , IL-36 β 又は IL-36 γ リガンドを 1nM 濃度で一晩刺激したときの初代培養ヒト角化細胞及び皮膚線維芽細胞からの IL-8 産生を用量依存的に阻害し、IC₉₀ 値の幾何平均は 0.6nM から 3.4nM の範囲であった。アイソタイプが同一の対照抗体では、これらの細胞における IL-36 誘導 NF- κ B リン酸化及び IL-8 産生を阻害しなかった。これらの結果は、スペソリマブが GPP 及び乾癬の病因の特徴である皮膚における炎症誘発性サイトカインの分泌を阻害することを示している。また、スペソリマブは、皮膚線維芽細胞を用いた試験で、IL-1 β 刺激による IL-8 の産生を抑えなかったことから、IL-1 シグナルの抑制作用はないことが確認された。

BI 655130 inhibits IL36 alpha induced NF- κ B activation in primary human keratinocytes

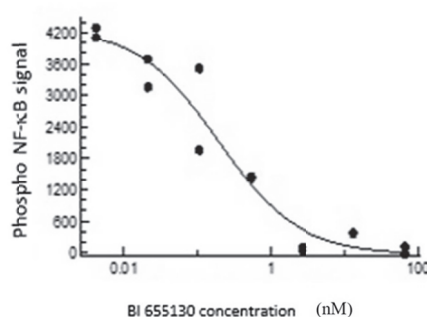


BI 655130 inhibits IL36 alpha induced IL8 production in primary human keratinocytes

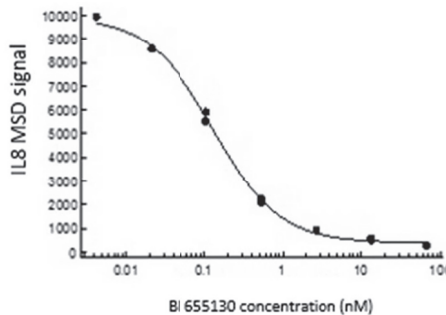


初代培養ヒト角化細胞における IL-36 α 刺激後の NF- κ B 活性化及び IL-8 産生に対するスペソリマブの阻害効果

BI 655130 inhibits IL36 alpha induced NF- κ B activation in primary dermal fibroblasts



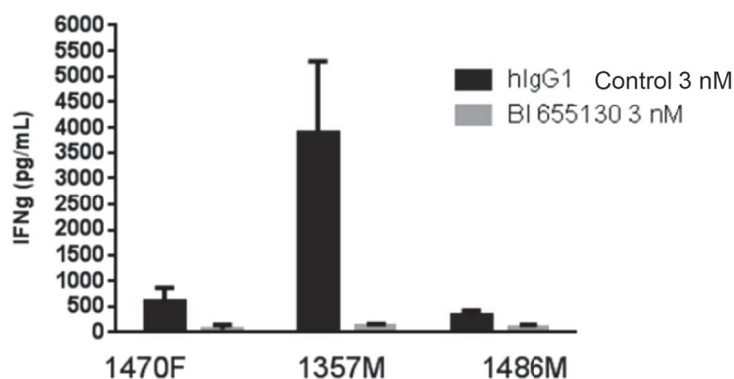
BI 655130 inhibits IL36 alpha induced IL8 production in primary human dermal fibroblasts



初代培養ヒト皮膚線維芽細胞における IL-36 α 刺激後の NF- κ B 活性化及び IL-8 産生に対するスペソリマブの阻害作用

5) ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を用いたスペソリマブの評価¹⁶⁾

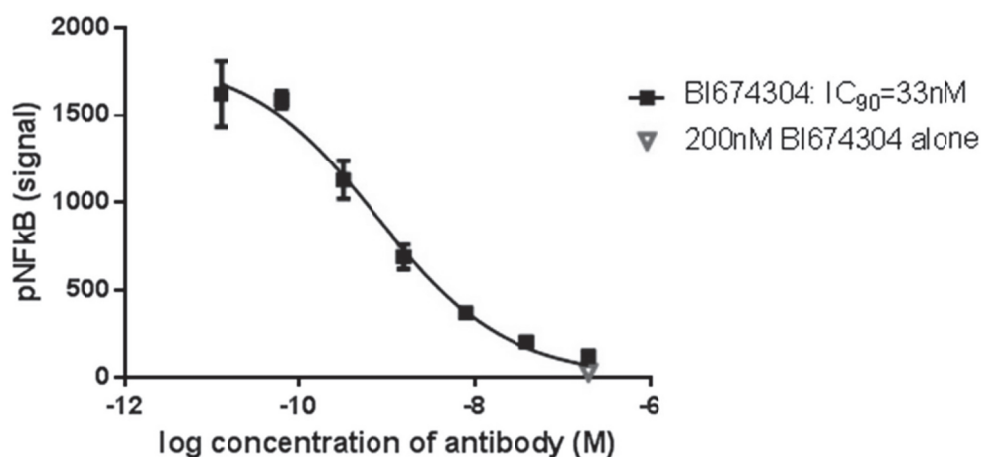
ヒト PBMC を用いたスペソリマブの作用を評価した。10 例のドナーから単離したヒト PBMC をヒト IL-12 (10ng/mL) とともに活性型ヒト IL-36 α , IL-36 β 又は IL-36 γ (100ng/mL) で 48 時間刺激したとき、10 例中 7 例の PBMC 培養液中に顕著なインターフェロン (IFN) - γ の分泌が確認された。この IFN- γ の分泌の増加は、別の 3 例の PBMC を用いて検討したところ、スペソリマブ (3nM) によって効果的に阻害された。



スペソリマブ存在下で組換えヒト IL-36 (100ng/mL) と IL-12 (10ng/mL) を併用してヒト PBMC を刺激し、48 時間後に培養上清中の IFN- γ 量を測定した。

IL-36 と IL-12 でヒト PBMC を刺激したときの相乗的 IFN- γ 産生誘導に対するスペソリマブ (3nM) の作用6) 内因性 IL-36R を発現する培養マウス細胞における抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) のシグナル伝達に対する作用¹⁹⁾

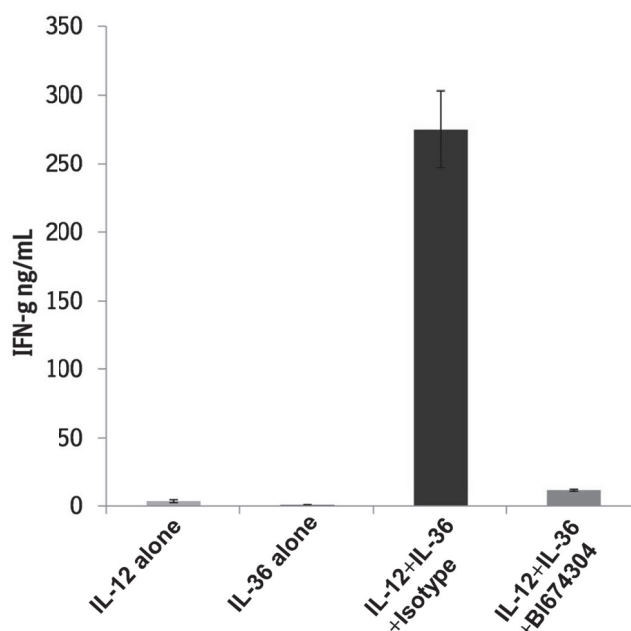
スペソリマブは一般的な実験動物種の IL-36R を認識しないため、スペソリマブのサロゲート抗体である抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を用いた。初代培養マウス皮膚線維芽細胞及び NIH3T3 線維芽細胞を用いて、3 種類の活性型 IL-36R 刺激性リガンドによる NF- κ B 活性化に対する、抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の阻害作用を評価した。抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) は、NF- κ B のリン酸化をマウス皮膚線維芽細胞と NIH3T3 細胞において、それぞれ 3 回行った実験の平均 IC₉₀ 値で 13nM 及び 18nM で阻害した。これらマウス細胞における NF- κ B リン酸化阻害作用は、初代培養ヒト皮膚線維芽細胞での阻害作用 (IC₉₀ 値 5.2~16nM) と同程度であった。また、抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) は単独で NF- κ B のリン酸化を誘導せず、アゴニスト作用はないことが示された。



3回繰り返した実験のうちの代表的な結果例を示す

初代培養マウス皮膚線維芽細胞における IL-36 刺激後の NF-κB 活性化に対する抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の阻害作用

C57BL/6 マウス脾臓より単離した細胞を用いて、マウス IFN- γ 産生に対する抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の作用を検討した。無処置の C57BL/6 マウスの脾細胞を組換えマウス IL-36 (10ng/mL) とマウス IL-12 (0.1ng/mL) で刺激し、48 時間後に培養上清中の IFN- γ 量を測定した。ヒト PBMC におけるスペソリマブの作用と同様に、抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) はマウス IL-36 と IL-12 で共刺激したマウス脾細胞における IFN- γ の産生を阻害したことから、IL-36 が炎症性サイトカイン産生を促進するシグナル経路はマウスとヒトの系で保存されていることが示唆された。



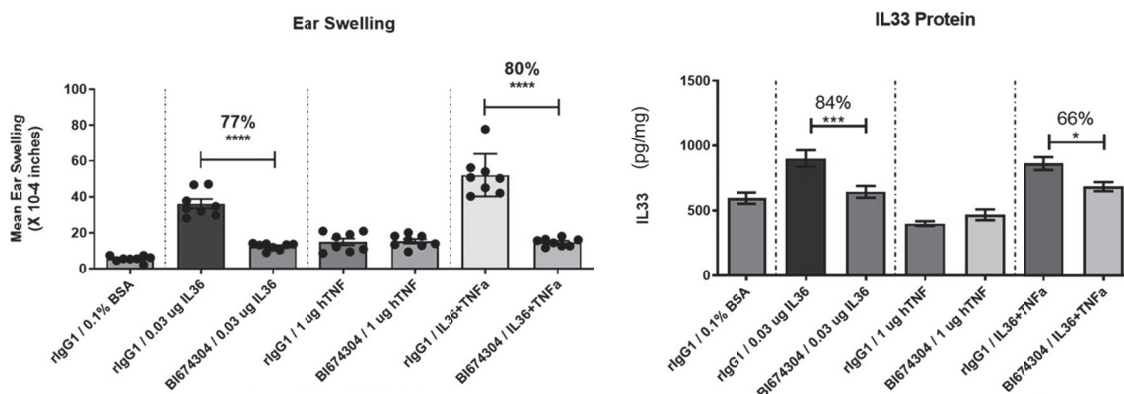
組換えマウス IL-36 (10ng/mL) と IL-12 (0.1ng/mL) を単独で又は併用してマウス脾細胞を刺激し、48 時間後に培養上清中の IFN- γ 量を測定した。

マウス IL-36 とマウス IL-12 でマウス脾細胞を 48 時間刺激したときの相乗的 IFN- γ 産生誘導に対する抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) (6nM) の作用

7) マウス IL-36 誘発性耳介腫脹モデルにおける抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の作用²⁰⁾

スペソリマブは一般的な実験動物種の IL-36R を認識しないため、スペソリマブのサロゲート抗体である抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を用いて、マウス皮膚炎症モデルにおける IL-36R 拮抗作用について *in vivo* で検討した。

IL-36 誘発性耳介腫脹モデルを用いて、IL-36 によって誘発される局所炎症に対する抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の作用を評価した。雌の 7~8 週齢の C57BL/6 マウスを 1 群 8 例に分け、抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) 又はアイソタイプコントロール抗体を 250 μ g 腹腔内投与した翌日に、活性型の IL-36 α 、IL-36 β 及び IL-36 γ を合わせた (各 0.01 μ g, 合計 0.03 μ g) IL-36 リガンド混合物、ヒト腫瘍壊死因子 (TNF) - α (1 μ g) 若しくはその両方を 1 日 1 回、2 日間皮内に投与し、コントロールとして 0.1% 牛血清アルブミン (BSA) を皮内に投与した群と比較した。耳介の厚みは、IL-36 投与前と最後の IL-36 投与 24 時間後に計測した。抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を投与したマウスでは、2 回目の皮内投与による刺激の 24 時間後に評価したところ、コントロール抗体投与群と比較して耳介腫脹が 77% 抑制された。IL-36 とヒト TNF- α の両方で刺激したときは、それぞれ単独で刺激したときよりも耳介腫脹が増幅されたが、この増幅された耳介腫脹も、抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の投与により 2 回の実験でそれぞれ 80% 及び 65% の抑制がみられた。2 回目の皮内投与刺激の 24 時間後では、BSA 投与群と比べて、IL-36 又は IL-36 とヒト TNF- α を皮内投与した群で、炎症のマーカータンパク質である IL-33 の耳介組織中での発現上昇が認められた。抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) は IL-33 の発現を IL-36 のみで刺激したとき又は IL-36 と TNF- α 両方で刺激したときのいずれの場合も抑制し、1 元配置分散分析 (ANOVA) 及びその後実施した多重比較検定の事後解析により、両群間の差は統計学的に有意であることが示された。以上のように、抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) は IL-36 刺激による耳介の腫脹及び炎症マーカーの上昇を有意に抑えた。



それぞれのグラフは各群の平均値 \pm 標準誤差 (SEM) で示す。0.1%BSA 注射/アイソタイプコントロール抗体投与群の値をバックグラウンド値として、阻害の割合を計算した。代表の 1 実験の結果を示す。* $p \leq 0.05$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.0001$

IL-36 誘発性皮膚炎マウスモデルにおける抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) (250 μ g, 腹腔内投与) による耳介腫脹及び IL-33 産生の阻害作用

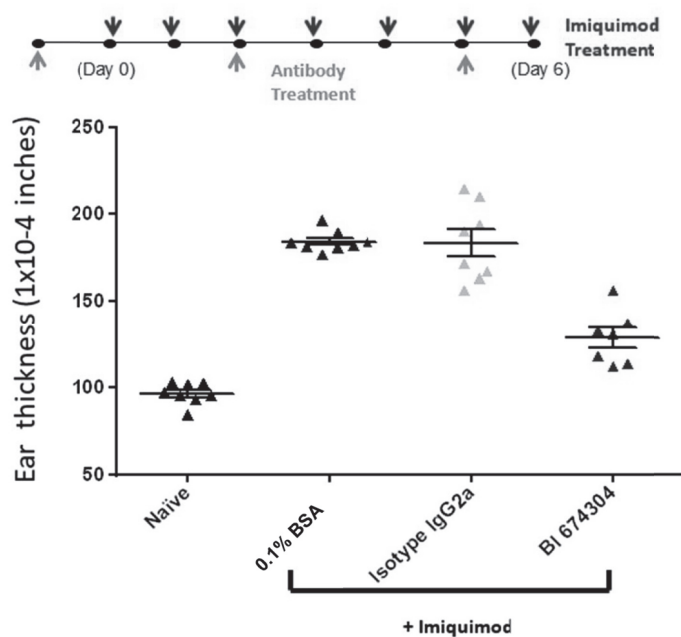
8) マウスのイミキモド誘発性耳介腫脹モデルにおける抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の作用
21)

スペソリマブは一般的な実験動物種の IL-36R を認識しないため、スペソリマブのサロゲート抗体である抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を用いて、マウス皮膚炎症モデルにおける IL-36R 拮抗作用について *in vivo* で検討した。

イミキモド誘発性耳介腫脹モデルを用いて、*in vivo* での抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の効果を検討した。イミキモドは局所がん免疫療法に用いられる Toll 様受容体 (TLR) 7 作動薬であり、1 本鎖 RNA (ssRNA) の刺激を受けた後に IL-36R が活性化されて生じる皮膚炎を含む、組織炎症を誘発する。イミキモド誘発性皮膚炎モデルのヒト疾患との関連性は、イミキモド感受性の高い患者で乾癬が誘発されたという所見によって裏付けられている。

雌の 7~8 週齢の C57BL/6 マウスを 1 群 8 例に分け、実験開始の Day0 から 7 日間、1 日 1 回イミキモドクリーム (20 μ L) を各耳の表面に塗布した。また、抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) (500 μ g)、ラット抗マウス TNF- α 抗体 (500 μ g)、ラット抗マウス p40 抗体 (250 μ g) 又はアイソタイプコントロール抗体 (250 μ g 又は 500 μ g) を試験開始前日から 3 日おきに 3 回腹腔内投与し、これらの抗体の耳介腫脹に対する作用を評価した。耳介の厚みは、最後のイミキモドクリーム塗布の 1 日後に測定した。イミキモド誘発性耳介腫脹は、コントロール抗体投与群と比べて抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) 投与群では繰り返して行った 2 回の実験でそれぞれ 63% 及び 43% に抑制された。抗 TNF- α 抗体投与群では、1 回目の実験では耳介の腫脹が 24% 有意に抑制されたが、2 回目の実験では有意な抑制はみられなかった。また、抗 p40 抗体を用いた実験は 1 回しか行わなかったが、その実験では耳介の腫脹がコントロール抗体と比較して 54% 抑制された。

本試験の結果は、IL-36R をノックアウトしたマウスではイミキモド誘発性皮膚炎が抑制されることを示した公表文献の結果と一致している。²²⁾



横棒は各群の平均値 \pm SEMを示し、三角の記号は各マウスの値を示す。

抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) によるマウスのイミキモド誘発性皮膚炎の抑制。上：実験スケジュール、下：耳介腫脹の抑制の例 (Day7 に測定)

(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

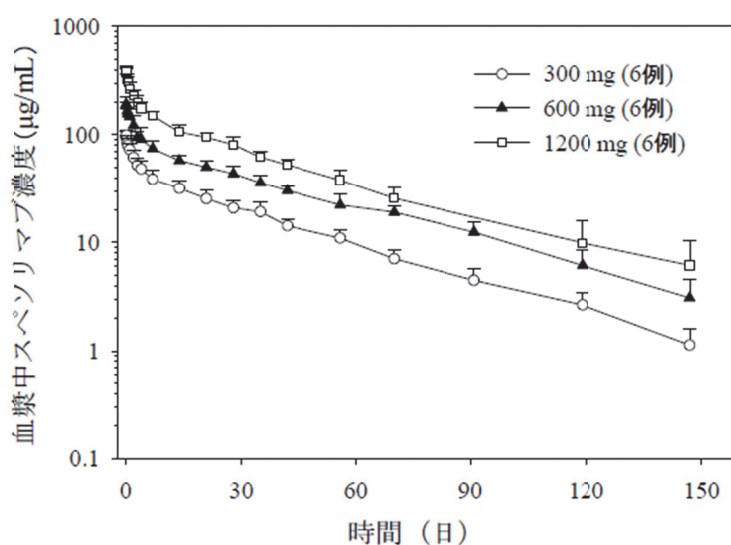
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度²³⁾

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 300~1200mg 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)

VII. 薬物動態に関する項目

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	600mg	1200mg
	N=6	N=6	N=6
C_{max} [$\mu\text{g/mL}$]	100 \pm 10.5	196 \pm 33.7	402 \pm 49.7
$AUC_{0-\infty}$ [day $\cdot\mu\text{g/mL}$]	1920 \pm 374	3980 ^{a)} \pm 742	7150 ^{a)} \pm 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 \pm 2.86	34.3 ^{a)} \pm 3.15	30.2 ^{a)} \pm 7.10

平均値 \pm 標準偏差

a) : N=5 例, b) : 中央値 Median (min 最小値-max 最大値)

注) 本剤の承認された用法及び用量は次のとおりである。

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。

〈膿疱性乾癬患者〉²⁴⁾

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 900 mg を Day 1 又は Day 8 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) にスペソリマブを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

$AUC_{0-\infty}$ [day $\cdot\mu\text{g/mL}$]	AUC_{0-t_z} [day $\cdot\mu\text{g/mL}$]	$t_{1/2}$ [day]	CL [L/day]	V_{ss} [L]
4030 \pm 1620	3690 \pm 1340	20.2 \pm 9.27	0.269 \pm 0.141	7.33 \pm 2.29

平均値 \pm 標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

母集団薬物動態解析の結果、免疫抑制剤及び経口コルチコステロイドの併用によって本剤の薬物動態は影響を受けなかった。²³⁾

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析又は母集団薬物動態解析により算出した。母集団薬物動態解析では線形消失を伴う2コンパートメントモデルを用いた。

(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

母集団薬物動態解析の結果から、本剤の膿疱性乾癬（汎発型）患者におけるクリアランスは、線形用量（0.3～20mg/kg）において0.184L/day、消失半減期は25.5日と見積もられた。²³⁾

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果から、本剤の膿疱性乾癬（汎発型）患者における分布容積は6.4Lと見積もられた。²³⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

線形消失を伴う2コンパートメントモデル

母集団薬物動態解析を、NONMEMソフトウェアシステムを用いて非線形混合効果モデルにより実施した。最初に基本構造モデルを構築し、続いて全共変量モデリングにより共変量を追加した。共変量の追加は、仮説検定によって行うのではなく、生理学的妥当性、臨床的意義及び探索的な可視化による評価（すなわち、個々の変量効果又は標準化残差と共変量のプロット）に基づき追加した。最終モデルの構築は、パラメータの識別可能性、モデル安定性、モデル診断及び目的関数値を含む因子の組合せに基づき行った。

(2) パラメータ変動要因

スペソリマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性因子の影響を、主に母集団薬物動態解析により検討した。その結果、抗薬物抗体（ADA）の発現はスペソリマブのクリアランスを増加させることが明かとなった。概して、高い抗体価はクリアランスの増加に関連していた。クリアランスに対する ADA の影響は、パラメータ $V_{\max ADA}$ 及び $K_m ADA$ により記述される Michaelis Menten モデルによりモデル化された。 $V_{\max ADA}$ は、健康被験者及び他の適応症と比較して GPP 患者では 15 倍高く、GPP 患者では同程度の抗体価においてスペソリマブ血漿中濃度に対する ADA の影響が高いことが示唆された。

4. 吸 収

該当しない

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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>

スペソリマブの分子量は約 149 kDa であるため、静脈内投与後、スペソリマブは主に血液や間質液に分布し、拡散や対流を介して組織に分配される割合は少ないと推定される。

(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

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。

(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

(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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排 泄 率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

母集団薬物動態解析の結果, 年齢, 性別, 人種は本剤の薬物動態に影響しなかった。²³⁾

11. その他

初回投与時の AUC_{0-wk1} 及び $C_{max, 1st\ dose}$ と有効性（膿疱除去）達成の確率に関するロジスティック回帰モデルにより曝露反応性を評価したところ, モデルにより推定されたスペソリマブの $C_{max, 1st\ dose}$ と膿疱除去の間には正の相関がみられ, $C_{max, 1st\ dose}$ が高いほど, 膿疱が除去される確率が高かった。また, AUC_{0-wk12} 及び C_{max} と感染症関連の有害事象が発現する確率に関するロジスティック回帰モデルにより評価したところ, スペソリマブの暴露増加に伴う感染症のリスク上昇は示唆されなかった。尚, 曝露反応モデルは限られた例数（スペソリマブを投与された合計 50 例）の単回投与のデータから構築されたモデルであることから, スペソリマブでみられた曝露反応（E-R）関係は取り扱いに注意する必要がある。

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

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]

(解説)

1.1 類薬での記載状況を参考に設定した。

1.2 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

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）

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ある患者。[3.1、11.1.2 参照]

(解説)

2.1 重篤な感染症の患者では、本剤投与により感染症の症状を悪化させるおそれがあることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

2.2 活動性結核の患者では、本剤投与により症状を悪化させるおそれがあることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

2.3 医薬品の一般的な注意事項として、類薬での記載状況を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 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]

(解説)

- 8.1 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があることから、類薬での記載状況を参考に設定した。
- 8.2 本剤の特性である急性期の治療を考慮した上で、類薬での記載状況を参考に設定した。
- 8.3 生ワクチンを接種した患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されておらず、生ワクチン接種に対する応答が不明なことから、企業中核データシート（CCDS）及び類薬での記載を参考に設定した。
- 8.4 本剤における悪性腫瘍の発現状況に関する情報を提示し注意喚起をするため、類薬での記載状況を参考に設定した。

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

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]
- ・胸部画像検査で陳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

（解説）

本剤の特性である急性期の治療を考慮した上で、類薬での記載状況を参考に設定した。

(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

(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。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）

妊婦に対する本剤の使用成績は限られていること及び非臨床試験成績を踏まえ、また一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られていることから設定した。（「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(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。

（解説）

授乳婦に対する本剤の使用成績はなく、ヒト母乳中への移行は不明であるが、一般にヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られていることから設定した。

(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）

小児等に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、安全性及び有効性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

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]

(解説)

CCDS に基づいて、また類薬での記載状況を参考に記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%	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）

(解説)

CCDS に基づいて、また類薬での記載状況を参考に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1368-0013 試験における治験薬の初回投与から残存効果期間（16 週間）終了までに記録された因果関係ありの有害事象の器官別大分類、基本語別の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率

器官別大分類/基本語	プラセボ群			スペソリマブ群		
	N	%	100 人・年あたりの発現率	N	%	100 人・年あたりの発現率
安全性評価対象例数	18	100.0		35	100.0	
全副作用	6	33.3	1210.8	17	48.6	571.2
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	5	14.3	109.6
医療機器関連感染	0	0	0.0	1	2.9	18.4
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0.0	1	2.9	18.5
インフルエンザ	0	0	0.0	1	2.9	18.2
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	2.9	18.5
皮下組織膿瘍	0	0	0.0	1	2.9	18.6
尿路感染	0	0	0.0	1	2.9	18.8
代謝および栄養障害	1	5.6	150.9	0	0	0.0
食欲減退	1	5.6	150.9	0	0	0.0
神経系障害	1	5.6	149.7	1	2.9	17.9
頭痛	1	5.6	149.7	1	2.9	17.9
錯感覚	1	5.6	138.9	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	1	2.9	18.7
眼球浮腫	0	0	0.0	1	2.9	18.7
血管障害	1	5.6	150.3	0	0	0.0
低血圧	1	5.6	150.3	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	5.6	150.3	0	0	0.0
咳嗽	1	5.6	150.3	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	1	2.9	17.8
腹部膨満	0	0	0.0	1	2.9	17.8
下痢	0	0	0.0	1	2.9	17.8
悪心	0	0	0.0	1	2.9	17.8
肝胆道系障害	1	5.6	110.3	1	2.9	18.8
薬物性肝障害	0	0	0.0	1	2.9	18.8
肝機能異常	1	5.6	110.3	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4	22.2	741.6	9	25.7	196.6
膿疱性乾癬	3	16.7	389.9	6	17.1	116.8
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	0.0	2	5.7	37.6
蕁麻疹	1	5.6	123.4	1	2.9	17.8
皮膚炎	0	0	0.0	1	2.9	18.6
脱毛症	1	5.6	146.7	0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	5.6	147.3	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	11.1	305.6	4	11.4	86.1
関節痛	1	5.6	146.7	1	2.9	18.7
筋肉痛	1	5.6	111.7	1	2.9	18.7
四肢痛	1	5.6	149.7	1	2.9	18.7
腱炎	1	5.6	129.5	1	2.9	18.5
関節炎	0	0	0.0	1	2.9	18.5
関節滲出液	1	5.6	129.5	0	0	0.0
変形性関節症	1	5.6	128.2	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	1	2.9	17.9
血尿	0	0	0.0	1	2.9	17.9

1368-0013 試験における治験薬の初回投与から残存効果期間（16 週間）終了までに記録された因果関係ありの有害事象の器官別大分類、基本語別の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群			スペソリマブ群		
	N	%	100 人・年あたりの発現率	N	%	100 人・年あたりの発現率
一般・全身障害および投与部位の状態	3	16.7	464.3	4	11.4	75.8
末梢性浮腫	1	5.6	111.4	2	5.7	37.2
悪寒	0	0	0.0	1	2.9	17.8
疲労	0	0	0.0	1	2.9	17.8
非心臓性胸痛	0	0	0.0	1	2.9	18.1
炎症	1	5.6	129.5	0	0	0.0
発熱	1	5.6	125.9	0	0	0.0
臨床検査	2	11.1	303.1	3	8.6	61.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	11.1	272.6	1	2.9	18.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	5.6	135.3	1	2.9	18.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	1	2.9	18.7
心電図PR延長	0	0	0.0	1	2.9	18.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	2.9	18.5
血中乳酸脱水素酵素増加	1	5.6	146.7	0	0	0.0
好酸球数増加	1	5.6	150.3	0	0	0.0
好酸球百分率増加	1	5.6	150.3	0	0	0.0
高比重リポ蛋白減少	1	5.6	150.3	0	0	0.0
高比重リポ蛋白増加	1	5.6	112.7	0	0	0.0
血小板数増加	1	5.6	146.7	0	0	0.0

MedDRA ver23.1

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。

（解説）

14.1 本剤調製時の注意喚起として、CCDS の記載を参考に設定した。

14.2 本剤投与時の注意喚起として、CCDS の記載を参考に設定した。

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 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。⁹⁾

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]

（解説）

15.1 国際共同第II相臨床試験（1368-0013試験：Effisayil-1）における本剤投与時の抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体の発現状況について、CCDSに基づいて記載した。

15.2 本剤における悪性腫瘍の発現状況に関する情報を提示し注意喚起をするため、類薬での記載状況を参考に設定した。

(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」参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験²⁵⁾

スペソリマブのサロゲート抗体である抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を用いた一連のマウス反復投与毒性試験(最長26週間)を実施した。これらの試験では、抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を最高 50 mg/kg/回の用量で週2回、静脈内投与した。評価項目は以下のとおりである：一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）、トキシコキネティクス、ADA 及びイムノフェノタイピング、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査。

反復投与毒性試験概要

動物種/ 系統	被験物質	投与経路/ 投与期間/ 投与量 [mg/kg/回]	主な所見	無毒性量 [mg/kg/回]
マウス (雌雄各 9例/群)	BI 674304*	静脈/ 週2回、4週間/ 0, 1, 10	一般状態及び体重に対する毒性影響は認められなかった。	設定せず
マウス (雌雄各 5例/群)	BI 674304	静脈/ 週2回、4週間/ 0, 5, 20	一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、臨床病理検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査項目において、BI 674304に関連した所見は認められなかった。	20
マウス (雌雄各 15又は10 例/群)	BI 674304	静脈/ 週2回、4週間及び 4週間の休薬期間/ 0, 10, 50	≥10mg/kg/回：平均赤血球パラメータ、ALT、AST、及び又はCKが増加したが、これらの所見に関連した一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。	50

動物種/ 系統	被験物質	投与経路/ 投与期間/ 投与量 [mg/kg/回]	主な所見	無毒性量 [mg/kg/回]
マウス (雌雄各 21 又は 15 例/群)	BI 674304	静脈/ 週 2 回, 13 週間及び 4 週間の休薬期間/ 0, 10, 50	一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科学的 検査, 血液学的検査, 血液生化学的 検査, イムノフェノタイピング, 剖 検及び器官重量又は病理組織学的 検査項目において, BI 674304 に関 連した所見は認められなかった。	50
マウス (雌雄各 30 又は 20 例/群)	BI 674304	静脈/ 週 2 回, 26 週間及び 4 週間の休薬期間/ 0, 10, 50	一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科学的 所見, 剖検所見, 器官重量及び病理 組織学的検査項目において, BI 674304 に関連した所見は認められな かった。	50
マウス (雌雄各 15 又は 10 例/群)	スペソリマブ	静脈/ 週 2 回, 2 週間及び 2 週間の休薬期間/ 0, 10, 50	一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科学的 検査, 臨床病理学的検査 (血液学的 検査, 血液生化学的検査), 器官重 量, 剖検及び病理組織学的検査にお いて, スペソリマブに関連した所見 は認められなかった。	50

* : スペソリマブのサロゲート抗体, ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST : アスパラギン酸ア
ミノトランスフェラーゼ, CK : クレアチンキナーゼ

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験²⁵⁾

スペソリマブ及び抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) に関して, がん原性試験は実施しなかった。スペソリマブはげっ歯類においては IL-36R と結合せず薬理活性を示さないことから, げっ歯類を用いる 2 年間がん原性試験から有用な情報を得ることができないと考えられる。したがって, ヒトに対するスペソリマブの潜在的ながん原性リスクについては, 証拠の重み付けに基づき評価した。IL-36R シグナル伝達の薬剤学的阻害が腫瘍形成の増加をもたらすという直接的なエビデンスもなく, 機能消失変異を含む IL-36R 遺伝子の突然変異を有するヒトの表現型評価では, 悪性腫瘍のリスク増加は示されていない。ノックアウトマウスの 180 日齢までの評価では, 増殖性又は腫瘍性変化を示す所見は認められなかった。マウスに最高 50 mg/kg/回の抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を最長 26 週間長期投与した結果, 免疫抑制作用, 増殖性又は前がん病変はいずれも認められなかった。さらに, スペソリマブの臨床試験では, いずれもがん原性リスク増加の可能性は示されなかった。以上より, ヒトにおけるスペソリマブ長期投与による悪性腫瘍の発現リスクは低いと判断した。

(5) 生殖発生毒性試験²⁵⁾

1) マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

マウスの受胎能及び初期胚発生に対する抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の影響を評価するため, 交配前 2 週間 (雌) 又は 4 週間 (雄), 交配中及び剖検前日までの期間, 抗マウス IL-36R 抗体 (BI

674304) を週 2 回尾静脈内投与した。親動物には死亡数/安楽殺数, 一般状態, 体重, 体重増加量, 摂餌量, 性周期, 交配能及び受胎能, 卵巣及び子宮の検査, 剖検所見及び器官重量に対する抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) 投与の影響は認められなかった。これらの結果に基づき, 親動物毒性, 受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量 (NOAEL) は 50 mg/kg/回と判断した。

2) マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験

マウスの胚・胎児発生に対する抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の影響を評価するため, 交配後 6, 9, 12 及び 15 日目に妊娠雌マウスに抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を尾静脈内投与した。抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) に関連した死亡はなかった。母動物の一般状態, 体重指標, 摂餌量及び剖検に抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) に関連した所見は認められなかった。胚吸収の発生数が 50 mg/kg/回群で増加したが背景対照値の範囲内であり, 抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) との関連性は明らかでなかった。胚吸収の発生数をマウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験でさらに検討したが, 胚吸収に対する影響はみられなかった。他の卵巣及び子宮指標には抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) 投与に関連した所見は認められなかった。また, 胎児重量に抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) 投与による影響は認められず, 抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) 投与に関連した奇形, 並びに外表, 内臓及び骨格の異常は認められなかった。これらの結果に基づき, 母動物毒性の NOAEL は, 最高用量である 50 mg/kg/回と考えられた。また, 胚・胎児発生の NOAEL は, 胚吸収に対する影響が不明瞭であることに基づき, 慎重を期して 10 mg/kg/回と判断した。

3) マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

マウスの妊娠, 出産及び授乳並びに胎児及び出生児の発生に対する抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の影響を評価するため, 雌マウスに妊娠 6 日目から授乳 18 日目までの期間, 抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) を週 2 回尾静脈内投与した。F₀ 世代の母動物では, 抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の 10 及び 50 mg/kg/回を週 2 回尾静脈内投与したときの忍容性はおおむね良好であった。F₁ 世代の出生児についても生存, 一般状態及び発達への抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の影響はなく, 同様に F₁ 世代の行動及び生殖機能への影響もなかった。これらの結果に基づき, NOAEL は 50 mg/kg/回と判断した。

抗マウス IL-36R 抗体 (BI 674304) の生殖発生毒性試験概要

試験の種類	動物種	投与量 (mg/kg/回) ^a	主な結果
受胎能及び着床までの初期胚発生	マウス	0, 10, <u>50</u>	毒性所見なし; 胚吸収に対して影響なし
胚・胎児発生への影響	マウス	0, <u>10</u> , 50	胚・胎児発生の NOAEL : 胚吸収に対する影響に基づき, 10 mg/kg/回
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	マウス	0, 10, <u>50</u>	毒性所見なし

a. 週 2 回投与 ; 無毒性量 (NOAEL) を下線で示す

(6) 局所刺激性試験²⁵⁾

ウサギにスペソリマブの 150 mg/回の皮下投与製剤を 1mL 単回皮下投与して局所刺激性を評価した。一般状態、体重、局所刺激性、剖検、病理組織学的検査のいずれの項目にもスペソリマブに関連した所見は認められず、注射部位における刺激性リスクは低いことが示された。

(7) その他の特殊毒性²⁵⁾

1) ヒト正常組織における組織交差反応性試験

スペソリマブを用いて組織交差反応性について、スペソリマブをビオチンで標識し、直接免疫ペルオキシダーゼ法を用いてヒト凍結組織切片における結合を染色性により評価した。正常ヒト凍結組織切片（組織あたり最多ドナー3例）における2濃度（2及び10 µg/mL）のスペソリマブの染色性を病理組織学的に評価した。その結果、複数のヒト上皮組織の細胞膜及び細胞質がスペソリマブで様々に染色された。

2) ヒト全血を用いた *in vitro* 溶血性試験

濃度 20 mg/mL のスペソリマブ溶液とヒト全血（ドナー1例、最終濃度 4 mg/mL）を混和し、37°C でインキュベートすることにより、スペソリマブの溶血作用を評価した。その結果、スペソリマブによる溶血は生じなかった。

3) サイトカイン遊離試験

スペソリマブのサイトカイン遊離惹起作用について、可溶化法及びプレート固相化抗体法を用いて *ex vivo* で評価した。ヒト全血（健康ドナー10例）に 0.2~200 µg/mL のスペソリマブを添加し、24 時間インキュベートした。その結果、いずれのドナー血液においてもスペソリマブ処理による特異的な IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α 及び IFN- γ 遊離パターンは認められなかった。これらの結果から、スペソリマブのサイトカイン遊離惹起作用は弱いことが示された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スペビゴ®点滴静注 450mg 生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：スペソリマブ 生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：36 カ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて 2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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℃を超えない場所で保存し、24 時間以内に使用すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：作成中

くすりのしおり：作成中

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：レミケード点滴静注用，コセンティクス皮下注，トルツ皮下注，ルミセフ皮下注，ヒュミラ皮下注，トレムフィア皮下注，スキリージ皮下注，シムジア皮下注

7. 国際誕生年月日

2022 年 9 月 1 日（米国）

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
スペビゴ®点滴静注 450mg	2022 年 9 月 26 日	30400AMX00409000	薬価基準未収載	

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

8年：2022年9月26日～2030年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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
スペビゴ [®] 点滴静注 450mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Navarini AA, et al. : J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 ; 31 (11) : 1792-1799. (PMID: 28585342) [0006000316]
- 2) Crowley JJ, et al. : Postgrad Med. 2021 ; 133 (3) : 330-344. (PMID: 33118424) [0006000317]
- 3) Marrakchi S, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 365 (7) : 620-628. (PMID: 21848462) [0006000293]
- 4) Johnston A, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2017 ; 140(1) : 109-120. (PMID: 28043870) [0006000318]
- 5) 社内資料：健康男性被験者を対象とした単回投与海外第I相試験（2022年9月26日承認, CTD 2.7.6.2.1) [0006000299]
- 6) 社内資料：健康男性被験者を対象とした反復投与海外第I相試験（2022年9月26日承認, CTD 2.7.6.2.2) [0006000300]
- 7) 社内資料：日本人健康男性被験者を対象とした国内第I相試験 薬物動態の検討（2022年9月26日承認, CTD 2.7.6.2.3) [0006000301]
- 8) 社内資料：活動期膿疱性乾癬（汎発型）（GPP）患者を対象とした国際共同第I相試験（2022年9月26日承認, CTD 2.7.6.3.1) [0006000302]
- 9) 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) [0006000303]
- 10) Bachelez H, et al. N Engl J Med. 2021;385(26):2431-2440. (PMID: 34936739)
- 11) 社内資料：膿疱性乾癬（汎発型）（GPP）患者を対象とした国際共同第II相試験（2022年9月26日承認, CTD 2.7.3) [0006000304]
- 12) Iznardo H, et al. : Expert Rev Clin Immunol. 2021 ; 17(2) : 187-199. (PMID: 33538202) [0006000292]
- 13) Blumberg H, et al. : J Exp Med. 2007 ; 204(11) : 2603-2614. (PMID: 17908936) [0006000294]
- 14) 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) [0006000305]
- 15) 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) [0006000306]
- 16) 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) [0006000307]
- 17) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*, エピトープマッピング）（2022年9月26日承認, CTD 2.6.2.2.1.2) [0006000308]
- 18) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*, 抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び補体依存性細胞傷害（CDC）作用）（2022年9月26日承認, CTD 2.6.2.2.1.3) [0006000309]
- 19) 社内資料：マウス培養細胞に対する作用（2022年9月26日承認, CTD 2.6.2.2.1.5.1) [0006000310]
- 20) 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) [0006000311]
- 21) 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) [0006000312]
- 22) Tortola L, et al. : J Clin Invest. 2012 ; 122 (11) : 3965-3976. (PMID: 23064362)
- 23) 社内資料：急性期膿疱性乾癬（汎発型）患者, 健康被験者及び他の疾患患者を対象とした母集団薬物動態解析（2022年9月26日承認, CTD 2.7.2.3.1) [0006000313]
- 24) 社内資料：活動性の膿疱性乾癬（汎発型）（GPP）患者を対象とした対象とした海外第I相試験 薬物動態の検討（2022年9月26日承認, CTD 2.7.2.2.2.1) [0006000314]
- 25) 社内資料：毒性試験（2022年9月26日承認, CTD 2.6.6.3) [0006000315]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤の米国で承認状況は以下のとおりである。(2022年9月時点)

会社名	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
販売名	SPEVIGO injection
剤形・規格	Injection: 450 mg/7.5 mL (60 mg/mL) solution in a single-dose vial
承認年月	Sep 2022
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE SPEVIGO is indicated for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) flares in adults.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Dose Administer SPEVIGO as a single 900 mg dose by intravenous infusion over 90 minutes. If GPP flare symptoms persist, an additional intravenous 900 mg dose (over 90 minutes) may be administered one week after the initial dose. 2.2 Preparation and Administration Instructions SPEVIGO must be diluted before use. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permits. SPEVIGO is a colorless to slightly brownish-yellow, clear to slightly opalescent solution. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored, or contains large or colored particulates. <u>Preparation</u> • Use aseptic technique to prepare the solution for infusion. • Draw and discard 15 mL from a 100 mL container of sterile 0.9% Sodium Chloride Injection. • Slowly replace with 15 mL of SPEVIGO (complete content from two vials of 450 mg/7.5 mL). • Mix gently before use. • Use the diluted SPEVIGO solution immediately. <u>Administration</u> • Do not mix SPEVIGO with other medicinal products. • Administer SPEVIGO as a continuous intravenous infusion through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low protein binding in-line filter (pore size of 0.2 micron) over 90 minutes. • If the infusion is slowed or temporarily stopped, the total infusion time (including stop time) should not exceed 180 minutes. • A pre-existing intravenous line may be used for administration of SPEVIGO. The line must be flushed with sterile 0.9% Sodium Chloride Injection prior to and at the end of infusion. No other infusion should be administered in parallel via the same intravenous access. • No incompatibilities have been observed between SPEVIGO and infusion sets composed of polyvinylchloride (PVC), polyethylene (PE), polypropylene (PP), polybutadiene and polyurethane (PUR), and in-line filter membranes composed of polyethersulfone (PES, neutral and positively charged) and positively charged polyamide (PA). <u>Storage of Diluted Solution</u> If not administered immediately, refrigerate the diluted solution at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 4 hours. Protect from light. 2.3 Testing and Procedures Prior to Treatment Initiation Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection. SPEVIGO initiation is not recommended in patients with active TB infection. Consider initiating treatment of latent TB prior to initiation of SPEVIGO.

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り、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」, 「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり, 米国の添付文書とは異なる。

<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。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。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年9月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The limited data on the use of SPEVIGO in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse pregnancy-related outcomes. Human IgG is known to cross the placental barrier; therefore, SPEVIGO may be transmitted from the mother to the developing fetus. In an animal reproduction study, intravenous administration of a surrogate antibody against IL36R in mice during the period of organogenesis did not elicit any reproductive toxicity. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. 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>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of spesolimab-sbzo in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Spesolimab-sbzo is a monoclonal antibody and is expected to be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SPEVIGO and any potential adverse effects on the breastfed infant from SPEVIGO or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり, 米国の添付文書とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年9月)	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of SPEVIGO in pediatric patients have not been established.</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

該当資料なし



【資料請求先】

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 2-1-1

ThinkPark Tower

TEL: 0120-189-779, FAX: 0120-189-255

(受付時間)9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社