

スペツリマブ[®]使用上の注意

日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会
2022年11月16日

ヒト化抗ヒトIL-36レセプターモノクローナル抗体製剤
商品名: スペビゴ[®]点滴静注 450 mg

製剤及び市販後調査について

- スペソリマブは、膿疱性乾癬（汎発型）（GPP）の病態に關与するインターロイキン-36受容体（IL-36R）を標的とするファーストインクラスのヒト化抗ヒトIL-36RモノクローナルIgG抗体である¹⁾。
- 本剤は中等度から重度のGPPの急性症状が認められる患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（Effisayil™ 1試験）により、有効性及び安全性が確認された唯一の薬剤である¹⁻³⁾。
- Effisayil™ 1試験の治験薬投与基準としてJDA重症度スコアは含まれておらず、GPPGA合計スコアが3（中等症）以上、新鮮な膿疱の存在、GPPGA膿疱サブスコアが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患者が本試験の対象となった^{2) 3)}。
- 直ちに生命を脅かすような状態、又は集中治療が必要であるGPP患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない³⁾。
- 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より、「スペビゴ®を安全にご使用いただくための適正使用ガイド」（適正使用ガイド）が公表されているので、参照とした上で、適正な患者に使用する。
- 日本人GPP患者に対する安全性情報の収集を目的に特定使用成績調査（目標症例数：38例）が実施される。
- 製剤の使用に際しては、日本皮膚科学会による「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年版）」に則るものとする。従って、これまでの製剤の承認後の対応と同様、本剤の新規の治療導入は承認施設に限定される。

1) スペビゴ®を安全にご使用いただくための適正使用ガイド https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650168/7b4a324a-ea2b-4fc6-83fb-9c3b83e8c515/650168_3999466A1026_01_001RMPm.pdf

2) スペビゴ®添付文書 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/650168_3999466A1026_1_01

3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 スペビゴ点滴静注 450 mg 審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220922001/530353000_30400AMX00409_A100_2.pdf

効能・効果、用法・用量など（1）

- 効能・効果は「膿疱性乾癬における急性症状の改善」であり、既に承認されている他の生物学的製剤の効能効果「既存治療で効果不十分な下記疾患-膿疱性乾癬」とは異なる^{1) 2)}。
- 効能・効果に記載の「急性症状」は、診療ガイドラインにある急性期の症状とは、全身症状の有無を問わない点で異なる*。なお、Effisayil™ 1試験では直ちに生命を脅かすような状態、又は集中治療が必要と判断された患者は除外されており、それら患者集団に対する本剤の有効性と安全性は確立されていないことに注意されたい³⁾。

*Effisayil™ 1試験の治験薬投与基準では全身症状の有無は問われなかった。

1) スベピゴ®を安全にご使用いただくための適正使用ガイド https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650168/7b4a324a-ea2b-4fc6-83fb-9c3b83e8c515/650168_3999466A1026_01_001RMPm.pdf

2) スベピゴ®添付文書 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/650168_3999466A1026_1_01

3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 スベピゴ点滴静注 450 mg 審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220922001/530353000_30400AMX00409_A100_2.pdf

効能・効果、用法・用量など（2）

- スペリマブとして1回 900 mg 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 900 mg を追加投与することができる^{1) 2)}。
- 初回投与の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^{1) 2)}。
- 臨床試験での他剤との併用に関して、情報が限定的であることから、併用状況についての情報を特定使用成績調査にて収集する必要がある。従って、他剤との併用は慎重に行うこと³⁾。なお、臨床試験では下記の様な併用が行われた。
 1. GPP患者を対象としたEffisayil™ 1試験では11例（本剤群6例、プラセボ群5例）に対して救済治療として、シクロスポリン、MTX、経口・外用ステロイド、生物学的製剤（アダリムマブ、インフリキシマブ、イキシズマブ）等が併用され、安全性上の特段の懸念は認められなかった。
 2. 他の生物学的製剤との併用について安全性及び有効性は確立していない。なお、潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験では、抗TNFα抗体製剤併用下で本剤 1,200 mg が4週間隔で3回静脈内投与され、安全性上の特段の懸念は認められなかった。

1) スペリマブ®を安全にご使用いただくための適正使用ガイド https://www.pmda.go.jp/RMP/www/650168/7b4a324a-ea2b-4fc6-83fb-9c3b83e8c515/650168_3999466A1026_01_001RMPm.pdf

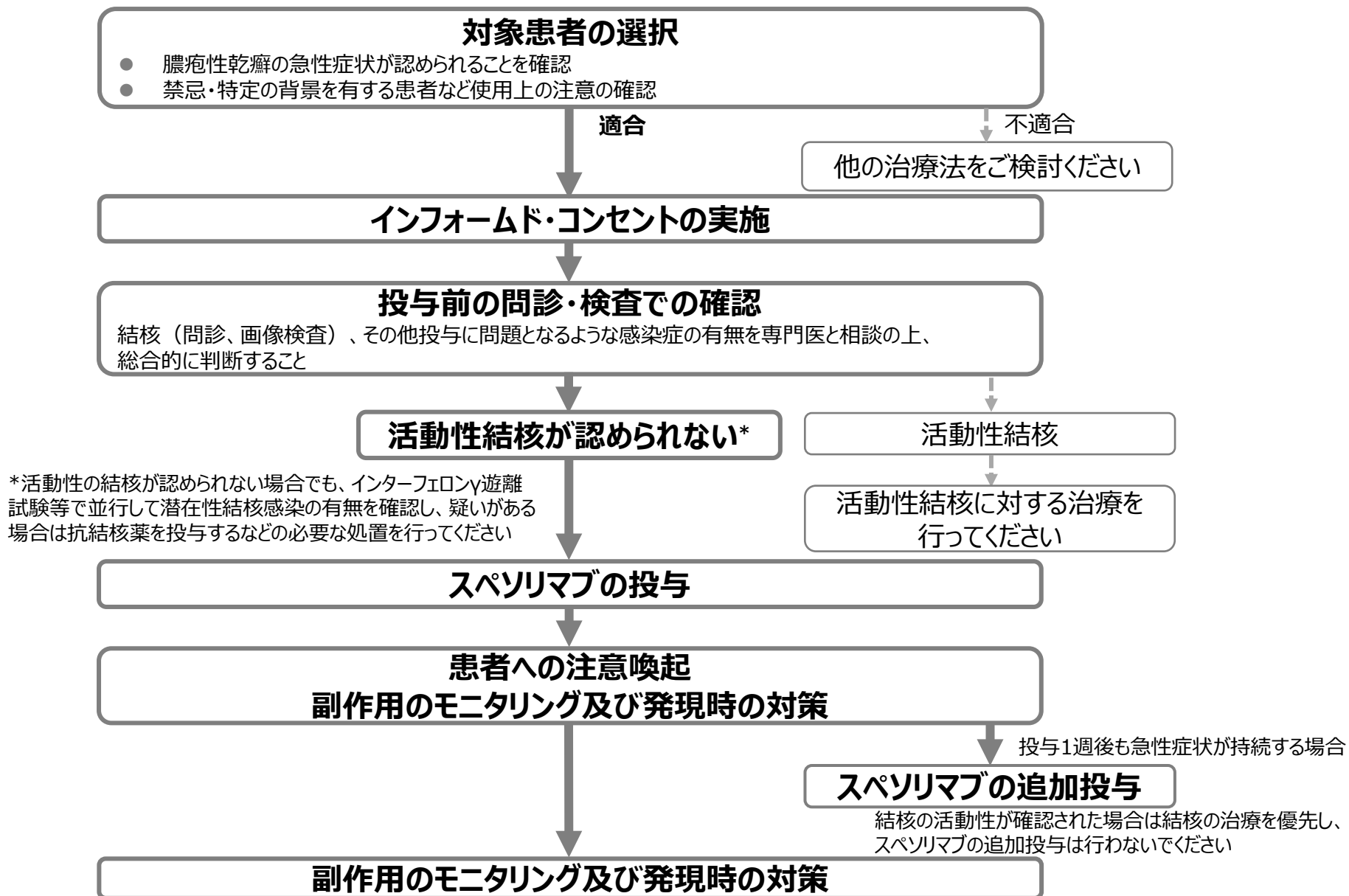
2) スペリマブ®添付文書 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/650168_3999466A1026_1_01

3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 スペリマブ点滴静注 450 mg 審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220922001/530353000_30400AMX00409_A100_2.pdf

慎重投与、注意すべき副作用など

- 結核（とくにその再活性化）以外の感染症に対する留意点は、これまでの生物学的製剤と同様であり、適正使用ガイドを参照されたい。
- 本剤投与前に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、結果を確認した上で追加投与の決定を行う。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。

スペソリマブの治療フローチャート



スベピコ®の臨床成績について

- 本剤は中等度から重度のGPPの急性期症状が認められる成人患者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¹⁾。
- GPP患者53例（うち日本人2例）に対する全身及び外用療法を中止し、本剤900 mg又はプラセボを2：1に無作為化し単回静脈内投与した^{1) 2)}。
- 本剤投与1週間後に、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、本剤群で統計学的に有意な差が認められた¹⁾。
- 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900 mg（非盲検）の追加投与を受けることができた。追加投与を受けた本剤投与群12例のうち5例が1週間後にGPPGA膿疱サブスコア0を達成した^{1) 2)}。
- 投与7日までの有害事象は本剤群77.1%、プラセボ群66.7%、重篤な有害事象は本剤群14.3%、プラセボ群16.7%に認められ、投与中止に至った有害事象は認められなかった²⁾。

表：有効性の主要評価項目の成績（無作為化集団、EN^{a)} -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（%） （例数）	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	

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 1995; 55: 1202-9)

c) Suissa-Shuster Z-pooled検定 (J R Stat Soc Ser 1985;148: 317-27)、有意水準片側2.5%

1) スベピコ®添付文書 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/650168_3999466A1026_1_01

2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 スベピコ点滴静注 450 mg 審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220922001/530353000_30400AMX00409_A100_2.pdf

参考 : GPPGAについて

GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment)

- 乾癬病変の医師による全般的評価 (Physician's Global Assessment: PGA) をGPP評価用に適合させたもの。
- GPP病変の紅斑、膿疱、鱗屑を0 (消失) ~ 4 (重度) で評価し、各サブスコアの平均値からGPPGA合計スコアを決定する。
- GPPGA合計スコアが低いほど重症度が低いことを意味し、0が消失、1がほぼ消失を示す。

◆ GPPGAサブスコア

サブスコア	紅斑	膿疱	鱗屑/痂皮
0 (消失)	正常または炎症後の色素沈着のみ	肉眼的に膿疱が見えない	鱗屑および痂皮なし
1 (ほぼ消失)	ほぼ消失するか、淡く広がる紅色からピンク色	密度が低く、散在し、融合のない小膿疱	病変の周辺に局限した鱗屑または痂皮
2 (軽度)	明るい紅色	中等度の密度で、散在し、融合のない小膿疱	主に微細な鱗屑または痂皮
3 (中等度)	鮮やかな紅色	高密度で、一部に融合が見られる膿疱	病変部の全体ないしは大部分を覆う中等度の鱗屑または痂皮
4 (重度)	暗赤色	非常に高密度な膿疱で、膿疱が融合し膿海を形成する	病変部の全体ないしは大部分を覆う重度の鱗屑または痂皮

◆ GPPGA合計スコア

合計スコア	GPPGAサブスコアの平均値 [(紅斑サブスコア + 膿疱サブスコア + 鱗屑サブスコア) ÷ 3]
0 (消失)	すべての3つの構成要素のスコアの平均が0の場合
1 (ほぼ消失)	平均が0超、1.5未満の場合
2 (軽度)	平均が1.5以上、2.5未満の場合
3 (中等度)	平均が2.5以上、3.5未満の場合
4 (重度)	平均が3.5以上の場合